

Efectivitat del tractament en Fisioteràpia respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica: Estudi clínic aleatoritzat



Alumne: Albert del Barrio Mompel

Tutor: Francesc Rubí Carnacea

Treball Final de Grau

5è Doble Grau Fisioteràpia i Ciències de l'Activitat Física i l'Esport

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia. Universitat de Lleida.

Data d'entrega: 22 de maig de 2020

AGRAÏMENTS

En primer lloc, voldria donar les gràcies al professor Francesc Rubí Carnacea, qui ha estat el meu tutor i que, acceptant tutoritzar aquest treball de final de grau m'ha permès endinsar-me en el món de la fisioteràpia respiratòria, mitjançant la seva acció de guia i orientació. Sense ell aquest projecte no s'hagués pogut dur a terme, i en aquest sentit m'emporto un gran aprenentatge i molts coneixements d'un àmbit que m'apassiona. El present treball m'ha permès exprimir al màxim els dos àmbits de la meva formació, tant pel que fa als coneixements en Fisioteràpia com en Ciències de l'Activitat Física i l'Esport, i com a resultat de tot plegat n'ha sorgit un treball integratiu d'ambdós mons.

Per altra banda i a nivell personal, voldria fer una menció a tota la meva família més propera, així com als meus amics, per tal de donar-me suport durant aquests anys de grau, i especialment durant aquest darrer any, i que sovint han estat exemples de l'esforç i el sacrifici necessaris per aconseguir l'èxit.

ÍNDEX

1. RESUM.....	10
2. ABSTRACT	11
3. MARC TEÒRIC.....	12
3.1 INTRODUCCIÓ	12
3.2 PROPOSTA DE MALALTIA EN PERSONES AMB FUNCIO RENAL NORMAL ..	15
3.3 IMATGE PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA I GBCA.....	16
3.4 FARMACOLOGIA.....	20
3.6 FISIOPATOLOGIA	22
3.5 MANIFESTACIONS CLÍNIQUES I EVOLUCIÓ	23
3.7 PREVALENÇA	25
3.8 DIAGNÒSTIC	27
3.9 PREVENCIÓ	29
3.10 TRACTAMENT	30
4. JUSTIFICACIÓ.....	34
5. HIPÒTESI.....	41
6. OBJECTIUS.....	41
7. METODOLOGIA.....	42
7.1 TIPUS D'ESTUDI I DISSENY D'ASSAIG	42
7.2 SUBJECTES D'ESTUDI	42
7.3 VARIABLES D'ESTUDI	46
7.4 RECOLLIDA DE DADES I TRACTAMENT DE LA INFORMACIÓ	54
7.5 GENERALITZACIÓ I APLICABILITAT	60
7.6 ANÀLISI ESTADÍSTIC	61
7.7 PLA D'INTERVENCIÓ	62
8 CALENDARI PREVIST	64

9. LIMITACIONS I POSSIBLES BIAIXOS	68
10. PROBLEMES ÈTICS.....	70
11. ORGANITZACIÓ DE L'ESTUDI.....	72
12. PRESSUPOST.....	74
13. BIBLIOGRAFIA	77
14. ANNEXOS.....	85
14.1 FULL D'INFORMACIÓ SOBRE L'ASSAIG	85
14.2 CONSENTIMENT INFORMAT	88
14.3 FULL DE RECOLLIDA DE DADES PERSONALS	89
14.4 INSTRUMENTS DE MESURA, QÜESTIONARIS I PROTOCOLS DE LES PROVES D'AVALUACIÓ	90
14.4.1 ESCALA BORG.....	90
14.4.2 PROCEDIMENT DE MESURA DE LES PRESSIONS RESPIRATÒRIES MÀXIMES.....	90
14.4.3 PROTOCOL D'ÚS DEL DISPOSITIU POWERBREATHE, D'ENTRENAMENT DE LA FORÇA DE LA MUSCULATURA RESPIRATÒRIA.....	91
14.4.4 PROTOCOL DE LA PROVA D'ESPIROMETRIA.....	92
14.4.5 PROVA DEL 6-MINUTE WALK TEST	93
14.4.6 <i>Kidney Disease Quality of Life – 36 (KDQOL™-36)</i>	94

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Comparativa de les classificacions de l'ACR i la CAR en funció de l'estructura química dels GBCA i del risc de desenvolupar la NSF.	19
Taula 2. Diferents tipus de tractament i la corresponent descripció.	33
Taula 3. Classificació de l'ACSM de la intensitat dels exercicis de força en relació a una única repetició màxima.	38
Taula 4. Resum de les variables d'estudi en funció del seu tipus, i els seus instruments de mesura.	47
Taula 5. Divisió territorial de Catalunya en regions sanitàries.	54
Taula 6. Hospitals de reclutament de la mostra d'estudi, per regions sanitàries i classificació del nivell dels centres.	56
Taula 7. Temporització de la progressió de la intensitat de la càrrega per als dos grups d'estudi.	63
Taula 8. Fases, temporització i activitats i recursos de l'estudi.	66
Taula 9. Desglossament de les despeses econòmiques en diferents apartats (recursos materials, recursos humans, etc.).....	76
Taula 10. Escala de Borg modificada (67,72,73).	90

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Fórmula de càlcul de la mida de la mostra en poblacions finites.....	45
Figura 2. Equip de mesura de les MRP (43).....	49
Figura 3. Peces que conformen el dispositiu Powerbreathe® (46).	49
Figura 4. Regions sanitàries de Catalunya (63).	54
Figura 5. Periodització i duració de les diferents fases de l'estudi.	67
Figura 6. Col·locació de l'instrument (74).	91
Figura 7. Fase d'inspiració resistida (74).	92
Figura 8. Fase d'expiració lenta (74).....	92

ÍNDEX D'ABREVIATURES I ACRÒNIMS

- **NMR:** Ressonància Magnètica Nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*)
- **MRI:** Imatge per Ressonància Magnètica (*Magnetic Resonance Imaging*)
- **GBCA:** Agents de Contrast Basats en el Gadolini (*Gadolinium-based Contrast Agents*)
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **NSF:** Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (*Nephrogenic Systemic Fibrosis*)
- **Gd:** Gadolini
- **CKD:** Malaltia Renal Crònica (*Chronic Kidney Disease*)
- **AKI:** Insuficiència renal aguda (*Acute Kidney Injury*)
- **eGFR:** Taxa de filtració glomerular estimada (*estimated Glomerular Filtration Rate*)
- **EMA:** *European Medicines Agency*
- **AEMPS:** *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*
- **GDD:** Malaltia de deposició del Gadolini (*Gadolinium Deposition Disease*)
- **T1:** temps o fase de recuperació o relaxació longitudinal de la magnetització del teixit
- **Gd³⁺:** molècula de Gadolini lliure
- **Ca²⁺:** molècula de Calci
- **ACR:** *American College of Radiology*
- **CAR:** *Canadian Association of Radiologist*
- **IC:** Interval de confiança
- **pH:** potencial hidrogen o d'hidrogenions (*pondus hydrogenii*)
- **VO₂ màx:** consum màxim d'oxigen
- **MIP:** pressió màxima inspiratòria (*Maximal Inspiratory Pressure*)
- **MEP:** pressió màxima espiratòria (*Maximal Expiratory Pressure*)
- **ACSM:** *American College of Sports Medicine*
- **6MWT:** *6 Minute Walk Test*
- **KDQOL-SF:** *Kidney Disease Quality of Life Instrument Short Form Questionnaire*
- **H₀:** hipòtesi estadística o nul·la
- **H₁:** hipòtesi d'investigació vertadera
- **RCT:** assaig clínic aleatoritzat (*Randomised clinical trial*)
- **IDESCAT:** Institut d'Estadística de Catalunya
- **COPD:** Malaltia pulmonar obstructiva crònica (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)
- **MRP:** Pressions respiratòries màximes (*Maximal respiratory pressures*)

- **FVC:** Capacitat vital forçada (*Forced Vital Capacity*)
- **FEV₁:** Volum màxim espirat en el primer segon de l'espiració forçada (*Forced Expiratory Volume₁*).
- **PEF:** Flux espiratori màxim (*Peak Expiratory Flow*)
- **SEPAR:** *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*
- **AVD:** activitats de la vida diària
- **SpO₂:** Saturació arterial d'oxigen
- **FR:** Freqüència respiratòria
- **QoL:** Qualitat de vida (*Quality of Life*)
- **KDQOL-SF:** *Kidney Disease Quality of Life Instrument Short Form Questionnaire*
- **KDQOL™-36:** *Kidney Disease Quality of Life – 36*
- **CatSalut:** Servei Català de la Salut
- **XHUP:** Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública de Catalunya
- **I-P:** Investigador principal
- **I-S:** Investigador secundari
- **F-Av:** Fisioterapeuta avaluador
- **F-Tr:** Fisioterapeuta de tractament
- **P-E:** Professional estadístic
- **IBM SPSS:** *IBM Statistical Package for the Social Sciences*
- **ANOVA:** Anàlisi de la covariància (*Analysis of covariance*)
- **CNS:** Sistema Nerviós Central (*Central Nervous System*)
- **MEDLINE:** *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
- **PEDro:** *Physiotherapy Evidence Database*
- **RPE:** *Rate of perceived exertion*

1. RESUM

Pregunta clínica d'investigació: És més eficaç un programa d'entrenament de la força progressiu en la intensitat de la càrrega (de moderada a vigorosa) respecte a l'entrenament d'intensitat moderada fixa, en la reducció de les complicacions respiratòries i del risc de mortalitat en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica?

Objectiu: Comparar l'efecte d'un programa d'entrenament de la força d'intensitat progressiva respecte d'un programa d'intensitat fixa, sobre la força de la musculatura respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica d'entre 18 i 80 anys. A més, de quantificar i comparar els canvis en la funció pulmonar, en la capacitat funcional, en la qualitat de vida i en la freqüència respiratòria.

Metodologia: Estudi Clínic Aleatoritzat de tipus triple cec (estan cegats l'I-P i l'I-S, l'estadístic i els F-Av). La població elegible són les persones diagnosticades amb la NSF que habiten Catalunya i que compleixen els criteris de selecció per a participar en l'estudi. La mida mostral necessària és de 65 persones (n) i s'utilitza la tècnica de mostreig per conglomerat, en la qual es divideix la població en funció de les diferents regions sanitàries. Per a cadascun d'aquests conglomerats, es realitza un procés de mostreig aleatori simple per a prendre les 5 sub-mostres, i posteriorment un procés d'aleatorització simple per a cadascuna d'aquestes, de manera que s'assignen els participants en un dels dos grups d'estudi: el grup control, que realitza l'entrenament de força de la musculatura respiratòria d'intensitat progressiva, del 50 al 70% de la MIP, o el grup control, que realitza l'entrenament de força respiratòria d'intensitat fixa al 50% de la MIP. L'estudi és de tipus multicèntric i es porta a terme en 5 hospitals públics de Catalunya. La duració del tractament és de 8 setmanes, amb una freqüència de 6 sessions setmanals, de les quals 3 són supervisades i 3 no-supervisades.

Paraules clau: *Gadolinium-based Contrast Agents, Chronic Kidney Disease, Nephrogenic Systemic Fibrosis, respiratory muscles, strength respiratory exercises.*

2. ABSTRACT

Clinical research question: A progressive strength training program in load intensity (moderate to vigorous) is more effective than fixed moderate intensity training, in reducing respiratory complications and risk of mortality in patients with Nephrogenic Systemic Fibrosis?

Objective: To compare the effect of a progressive intensity strength training program with a fixed intensity program, on the strength of the respiratory muscles in patients with Nephrogenic Systemic Fibrosis between 18 and 80 years old. In addition, to quantify and compare changes in lung function, functional capacity, quality of life, and respiratory rate.

Methodology: Randomized clinical trial triple-blind (researchers, statistics and evaluators are blinded). The eligible population are people diagnosed with NSF who live in Catalunya and who meet the selection criteria to participate in the study. The required sample size is 65 people (n) and the cluster sampling technique is used, in which the population is divided according to the different health regions. For each of these clusters, a simple random sampling process is performed to take the 5 sub-samples, and then a simple randomization process for each of these, so the participants are assigned to one of the two study groups: the control group, which performs the strength training of the respiratory muscles on progressive intensity, from 50 to 70% of the MIP, or the control group, which performs the respiratory strength training at fixed intensity of 50% of the MIP. The study is multicentre and is carried out in 5 public hospitals in Catalunya. The duration of treatment is 8 weeks, with a frequency of 6 weekly sessions, of which 3 are supervised and the other 3 unsupervised.

Key words: *Gadolinium-based Contrast Agents, Chronic Kidney Disease, Nephrogenic Systemic Fibrosis, respiratory muscles, strength respiratory exercises*

3. MARC TEÒRIC

3.1 INTRODUCCIÓ

Des del descobriment de la ressonància magnètica nuclear (en anglès, *Nuclear Magnetic Resonance* o NMR) i la seva aplicació clínica per al diagnòstic mèdic a través de la imatge per ressonància magnètica (en anglès, *Magnetic resonance imaging* o MRI), els agents de contrast basats en el Gadolini (anglès, *Gadolinium-based Contrast Agents* o GBCA) són possiblement l'eina més important per a la millora del rendiment diagnòstic de la MRI. (1)

A finals dels anys 80 i principis dels 90 la *Food and Drug Administration* (FDA) va aprovar l'ús comercial d'agents de contrast no-iodats per a realitzar ressonàncies magnètiques, en considerar-los segurs també en el cas de pacients amb patologia renal (2,3). Això va comportar una expansió en la seva utilització clínica, justificada per una millora en relació a la capacitat de contrast i la possibilitat d'evitar la nefropatia induïda per mitjà del contrast de iode (3).

L'any 1997 es va descobrir i informar per primera vegada d'una malaltia rara, la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (en anglès, *Nephrogenic Systemic Fibrosis* o NSF) (2–4). Inicialment s'entenia com un trastorn cutani similar a l'escleromixedema (un tipus de dermatosi en què es produeix una proliferació incontrolada de fibroblasts, a més de l'acumulació difusa de mucina en la dermis, augmentant el gruix de la pell del cos (5), ja que només afectava la pell, i que consistia en la induració descarada, l'engrossiment i la hiperpigmentació de la dermis (2,4), i conseqüentment es va anomenar Dermopatia Fibrosant Nefrògena (3,4). Però a mesura que augmentava el coneixement de la naturalesa sistèmica de la malaltia, quedava clar que el trastorn, a més d'afectar la dermis podia tenir manifestacions fibròtiques i afectació multi-orgànica, de forma que l'any 2005 es va canviar el nom a Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (4,6).

El 2006 Grobner va associar per primera vegada la malaltia amb l'exposició prèvia als GBCA (2,7), de forma que els agents de contrast basats en gadolini podien servir de desencadenant per al desenvolupament de NSF en pacients amb diàlisi (4). Demostrant que els GBCA lineals quelats, i en particular el *gadodiamide* no iònic extracel·lular, podien comportar el desenvolupament de la NSF (1), secundàriament a la dequelació de gadolini respecte dels seus quelats en persones vives. Per tant, tot i que la quelació del Gadolini (Gd) va millorar significativament el perfil de seguretat dels GBCA, amb la utilització d'aquests agents en la pràctica clínica es va descobrir que encara podien representar una amenaça degut a la seva alta

toxicitat, amb possibles efectes adversos a conseqüència de la seva retenció en teixits humans i possibles manifestacions clíniques (1).

Nombroses investigacions han confirmat una associació extremadament forta de la NSF amb els GBCA i la malaltia renal crònica (en anglès, *Chronic Kidney Disease* o CKD) en els estadis 4 i 5 i en pacients amb insuficiència renal aguda (en anglès, *acute kidney injury* o AKI) de menor gravetat (4), tot i que també s'ha documentat en pacients amb fase 3 de CKD (3). És a dir, els pacients amb major risc de desenvolupar la NSF són aquells amb una insuficiència renal aguda o amb una CKD en estadis 4 o 5 (3,4,7):

- Aproximadament el 90% dels casos de NSF s'han produït en pacients que tenen una malaltia renal en etapa final o 5, és a dir, amb una taxa de filtració glomerular estimada (en anglès, *estimated glomerular filtration rate* o eGFR), que és el volum de sang que filtren els glomèruls dels ronyons per unitat de temps (8), menor a 15mL/min/1,73m², o bé que realitzen diàlisi (4). En el cas dels pacients que realitzen diàlisi, és a dir, un procediment substitutiu de la funció renal, si és diàlisi peritoneal, i per tant, s'utilitza el peritoneu com a filtre (9), tenen una incidència major de NSF possiblement perquè el peritoneu és menys eficaç a l'hora d'aclarir el contrast, respecte de l'hemodiàlisi (3), en que s'utilitza un filtre extern (9).
- Mentre que el 10% restant dels casos de NSF s'han produït amb malaltia renal greu o 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) o insuficiència renal aguda de menor gravetat, com el síndrome hepatorenal (4).

Arrel dels resultats de les investigacions, el juny del 2006 la FDA va emetre un avís sobre l'ús d'agents de contrast basats en gadolini quelats lineals en pacients amb insuficiència renal (1). A més, el maig de l'any 2007 la mateixa agència va publicar una advertència de risc per a tots els GBCA comercialitzats als Estats Units d'Amèrica dirigida a pacients amb insuficiència renal aguda de qualsevol grau degut a un síndrome hepatorenal o en període perioperatiu de trasplantament de fetge, o bé malaltia renal crònica amb una eGFR < 30ml/min/1,73m² (2,4). En aquesta línia, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha contraindicat l'ús de *gadodiamide* i *gadopentetat dimeglumine* en aquests mateixos pacients, a més d'advertir sobre l'ús d'aquests agents en presència d'un grau d'insuficiència renal d'entre 30-59 ml /min/1,73 m² o en nadons de menys d'un any d'edat (4). A nivell de l'estat espanyol, l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) ha actualitzat en diverses ocasions les recomanacions sobre l'ús dels GBCA i el risc associat a la seva administració (10), a més de

realitzar-se una comunicació dirigida als professionals sanitaris per part dels Titulars de l'Autorització de Comercialització (11) durant l'any 2017.

Així doncs, la literatura mèdica sobre la NSF i les advertències de les agències de salut semblen indicar un risc estratificat de desenvolupar la NSF en funció del grau d'insuficiència renal que es presenta quan hi ha l'exposició als GBCA (4). És a dir, els GBCA poden precipitar el desenvolupament de la NSF (2,12,13), establint una relació causal entre l'exposició als GBCA i l'aparició de la NSF (3), en pacients amb algun tipus de patologia renal (4), de forma que la funció renal és crítica per al risc d'aparició de la NSF.

Kartamihardja i Tsushima (1) van anar més enllà i van arribar a exposar que la NSF es trobava exclusivament en pacients amb exposició als GBCA en presència d'insuficiència renal (1), i en aquest sentit, Thomsen et al. (14) exposen que no s'ha informat de casos d'NSF en pacients amb la funció renal normal, ni tampoc en pacients amb CKD en estadis 1 i 2 (és a dir, amb $eGFR > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Tot i això, en la revisió d'Attari i col·legues (7) d'un total de 539 pacients amb dades, el 97,4% van estar exposats a GBCA (principalment no iònics) abans de desenvolupar la NSF, mentre que en 14 pacients la NSF es va produir sense evidència d'exposició prèvia als GBCA, de forma que això dona suport a la hipòtesi que els GBCA poden desencadenar la NSF, però pot haver-hi altres desencadenants.

En aquest sentit, hi ha diverses condicions o estat pro-inflamatoris que es creu que influeixen o predisposen al desenvolupament de la malaltia (3,4,7,12). Alguns d'aquests cofactors són: trombosi venosa, el trasplantament d'òrgans, la insuficiència hepàtica, les infeccions, els procediments d'intervenció o cirurgia recent, les malalties vasculars o metabòliques (les relacionades amb el col·lagen, la hipercoagulabilitat, l'exposició a l'eritropoetina, l'acidosi, la hipercalcèmia, la hiperfosfatèmia i nivells elevats de sèrum i ferritina) (4), així com la presència d'un tumor maligne, i traumatismes o lesions importants (3). Altres condicions pro-inflamatòries o factors associats que augmenten el risc de NSF si són presents en el moment d'administració dels GBCA són: el síndrome antifosfolipíd i el lupus eritematós sistèmic actiu, la diàlisi i els bloquejadors-beta, etc. (7)

Entre els pacients amb diàlisi, haver-ne tingut de baixa qualitat degut a un error de la fístula de diàlisi, l'ús d'hemodiàlisi peritoneal o d'hemofiltració vena-venosa contínua, així com un retard de més de 3 dies entre GBCA i el procediment de diàlisi, són factors de contribució per al desenvolupament de la NSF (7,12). En aquests pacients la presència d'infecció augmenta fins a 25 vegades el risc d'NSF. (12)

Com a conclusió, els factors de risc primaris de la NSF inclouen una funció renal reduïda i l'exposició als GBCA, a més d'anormalitats metabòliques o pro-inflamatòries. És a dir, en persones amb disfunció o insuficiència renal i a les quals se'ls administren els GBCA, això s'associa amb un increment del risc d'NSF, en presència d'un estat pro-inflamatori. (3,4,15,16)

Així doncs, i a partir del coneixement de la patologia, actualment la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica es defineix com un síndrome clinicopatològic (3) o trastorn de fibrosi d'afectació multisistèmica en pacients amb presència d'insuficiència renal, fortament associat a l'exposició a agents de contrast basats en gadolini (4) durant la realització de MRI. És per tant, un desordre sistèmic caracteritzat per la fibrosi i les lesions cutànies escleromixedematoses (7) que es produeix en pacients amb malaltia renal crònica o insuficiència renal aguda (7,12). En definitiva, la NSF és una malaltia altament debilitant físicament, i depressiva emocionalment (17).

3.2 PROPOSTA DE MALALTIA EN PERSONES AMB FUNCIO RENAL NORMAL

En els últims anys, les persones amb la funció renal normal han informat de l'aparició de símptomes i del desenvolupament d'una malaltia crònica posteriorment a l'exposició als GBCA, anomenada malaltia de deposició del gadolini (en anglès, *Gadolinium Deposition Disease* o GDD) o condició d'emmagatzematge de gadolini. (2,18)

Els principals símptomes dels quals s'informa són dolor, engruiximent de la pell, limitacions de moviment articular, mal de cap, etc. Mitjançant un examen físic i biòpsia s'han corroborat algunes anomalies físiques, entre les quals s'ha identificat la deposició o retenció de gadolini en teixits com ossos, però també en el teixit cerebral (2,19).

Pel que fa a la deposició de gadolini al cervell, l'any 2014 es va relacionar per primera vegada l'exposició prèvia als GBCA amb l'augment d'intensitat de senyal de diverses zones del cervell com el nucli dentat, el pont i els ganglis basals (*globus pallidus* i tàlam), mitjançant la MRI i durant la fase T1 d'aquesta (fase de recuperació o relaxació de la magnetització del teixit). A més, hi ha una correlació positiva entre el nombre de MRI amb GBCA a les quals s'ha sotmès el pacient, i els canvis observats en la intensitat de la MRI, és a dir, la intensitat del senyal de T1 correlaciona positivament amb l'exposició als GBCA, i per tant, es suggereix que els canvis d'intensitat del senyal són dependents de l'acumulació de gadolini al cervell. (16,20)

Per altra banda, no hi ha evidència que relacioni la deposició de gadolini amb cap conseqüència o esdeveniment advers per a la salut (20). És a dir, el coneixement de la deposició de gadolini

al cervell és insuficient, de forma que l'impacte o significació clínica de la retenció de Gd al cervell és desconegut, així com la porta d'entrada d'aquest al cervell, o bé el mecanisme mitjançant el qual aquest metall s'hi diposita. (16)

En definitiva, s'ha confirmat que es produeix l'acumulació de gadolini al cervell posteriorment a l'administració repetida de GBCA, malgrat la presència intacta de la barrera hemato-encefàlica i la funció renal normal (16), i s'utilitza la presència de retenció de gadolini en el teixit cerebral com a base teòrica per al desenvolupament dels símptomes a llarg termini. Tot i això no s'ha establert una relació causal entre els símptomes dels quals informen i l'exposició al GBCA (2), és a dir, no hi ha informació que doni suport a una associació entre la deposició de gadolini i el desenvolupament de seqüeles clíniques en pacients amb la funció renal normal (18), i en aquest sentit, es conclou que no s'han produït casos d'NSF en pacients amb la funció renal normal (14). Igualment però, és important tenir precaució i realitzar una vigilància clínica i epidemiològica per a determinar possibles riscos toxicològics relacionats amb l'exposició als GBCA en pacients amb funció renal normal. Així doncs, l'evidència disponible no dona suport a l'existència d'altres malalties derivades de l'exposició al GBCA en persones amb funció renal normal, és a dir, l'associació dels GBCA a qualsevol estat de malaltia que no sigui la NSF roman hipotètic o especulatiu, de forma que la NSF continua sent l'únic estat de malaltia provat associat a l'exposició al GBCA (2).

3.3 IMATGE PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA I GBCA

La MRI depèn de la capacitat dels àtoms d'hidrogen d'absorbir i emetre radiofreqüències quan s'exposen a camps magnètics forts, i per tant, permet diferenciar els teixits en funció de la seva composició d'hidrogen i sense utilitzar radiacions ionitzats. És una prova diagnòstica amb bons resultats en l'anàlisi de teixits tous del sistema musculoesquelètic (meniscs, tendons, lligaments), d'òrgans interns de l'abdomen i la pelvis (ronyons, fetge, intestins, pàncrees, colon, pròstata, etc.) o bé a nivell de columna i cerebral (hèrnies, medul·la espinal, encèfal, cervell, etc.). (2)

Pel que fa al gadolini, és un metall terrestre rar però superior als altres metalls en la seva capacitat per a millorar les MRI, és a dir, és un agent de contrast efectiu ja que és un àtom paramagnètic fort degut als seus set electrons no aparellats (2). Tot i això, hi ha evidència de que el gadolini lliure (Gd^{3+}) és tòxic dins l'organisme humà (és a dir, *in vivo*), ja que afecta a múltiples mecanismes alterant la producció o expressió de citocines i quimiocines pro-fibròtiques i resultant en la formació de col·lagen i d'una fibrosi tissular, la inhibició enzimàtica

o bé el bloqueig dels canals de calci (Ca_2^+), en tant que inhibidor competitiu dels processos basats en el Ca^+ , degut a un radi d'àtom similar a aquest element (2,3).

El mètode de quelació del gadolini, és a dir, la unió d'un àtom de Gd^{3+} amb un lligand, es va introduir amb la finalitat de mitigar la toxicitat del gadolini lliure, i va donar com a resultat els Agents de Contrast Basats en Gadolini utilitzats en les MRI. Aquests agents de augmenten la capacitat de la ressonància de diferenciació dels teixits potenciant els camps magnètics locals interactuant amb nuclis d'hidrogen per reduir el seu temps de relaxació, i permetent augmentar la intensitat del senyal a les imatges resultants. (2)

Les MRI amb GBCA s'utilitzen principalment per detectar i localitzar alguns tipus de càncer (càncer de mama, tumors cerebrals, de l'encèfal i de la medul·la espinal, carcinoma, càncer de pròstata, etc.), així com per avaluar-ne l'evolució, però també es poden usar en ictus, infarts, etc. La selecció d'un contrast per a un estudi varia en funció de la indicació d'imatge, i ve determinat per les propietats farmacològiques de l'agent de contrast, que són: la relaxació, que fa referència a la capacitat de l'ió del gadolini per a modificar les propietats magnètiques de les molècules d'aigua que l'envolten, permetent l'adquisició millorada d'imatges; i el balanç entre beneficis i riscos (al·lèrgies, retenció de Gd^{3+} , NSF, etc.). (2)

El volum de ressonàncies magnètiques està constantment augmentant, i tot i que es desconeix el nombre i la proporció exactes d'MRI amb contrast, s'estima que el 70% de les exploracions durant el període d'un any són amb contrast, és a dir, que s'administren al voltant de 30 milions de dosis de GBCA arreu del món cada any. Això suposa que des de la introducció dels agents de contrast basats en gadolini, s'han administrat més de 300 milions de dosis. (2,16)

En la revisió d'Attari et al. (7) es va informar del tipus d'examen de MRI per a 239 pacients amb NSF, el 46,4% dels quals van ser sotmesos a angiografia, és a dir, van ser sotmesos a la radiografia dels vasos sanguinis d'una zona de l'organisme, després de la injecció intraluminal d'una substància de contrast (21). La MRI abdominal va ser la segona més freqüent (22,2%) i pel que fa a la MRI cardíaca, només quatre pacients van desenvolupar NSF relacionada temporalment amb la MRI, malgrat l'ús comú de la doble dosi de GBCA i l'alta incidència de malaltia renal en aquests pacients. També s'ha informat de casos de NSF en MRI de teixits tous com la gammagrafia òssia ($n=6$), la mamografia ($n=5$) i en TACs ($n=15$) (7).

Agents de contrast basats en gadolini i tipus

Pel que fa a la taxonomia dels GBCA, aquests es poden classificar en funció de dues dimensions de la seva estructura (2,15):

- Estructura química:
 - Lineals o de cadena oberta: són molècules molt llargues que contenen Gd^{3+} .
 - Cíclics, macrocíclics o de cadena tancada: en presència d'un lligand quelant cíclic o un àtom central de gadolini.
- Estructura electrostàtica:
 - Iònica: en presència de càrrega elèctrica.
 - No iònica: són molècules elèctricament neutres.

A més, s'han establert diferents classificacions dels GBCA en grups a partir de les associacions de les quals s'ha informat en pacients vulnerables, això és, establir els GBCA mitjançant el risc i les associacions d'aquests amb el desenvolupament de la NSF. (15,16)

Entre aquestes en destaquen les classificacions de l'*American College of Radiology* (ACR) mitjançant el Manual en Mitjans de Contrast (22), així com la *Canadian Association of Radiologist* (CAR) mitjançant la Guia de pràctica clínica del 2018 (15).

A continuació s'exposa una taula comparativa d'ambdues classificacions (15,22), on a banda de la classificació dels GBCa en funció del risc de desenvolupar NSF, també s'informa de l'estructura química dels GBCA

ORGANISME	TIPUS D'AGENTS	DESCRIPCIÓ	FÀRMACS
Guia de Pràctica Clínica de la CAR	Lineals	Antics o grup I	Són els agents de contrast basats en gadolini associats amb el número més alt de casos no confosos ¹ de NSF.
Manual de Mitjans de Contrast de l'ACR		Grup I	S'exposa que si els pacients que els reben tenen condicions de diàlisi (de qualsevol forma), CKD en estadis 4 o 5 o bé lesions renals agudes post-contrast, han de ser considerats en risc de desenvolupar la NSF.
Guia de Pràctica Clínica de la CAR	Lineals	Nous o grup II	Segons Schieda (15) són els nous agents lineals i s'associen a zero casos d'NSF no confusos.
Manual de Mitjans de Contrast de l'ACR		Grup III	No hi ha dades suficients sobre el risc de NSF i per tant, és important identificar pacients amb risc de desenvolupar NSF, abans de l'administració d'aquest grup de GBCA.
Guia de Pràctica Clínica de la CAR	Macroclíclics	Grup III	Són agents associats amb un nombre extremadament baix de casos no confusos de NSF.
Manual de Mitjans de Contrast de l'ACR		Grup II	El risc de NSF entre els pacients exposats a dosis inferiors o estàndards [...] és prou baix o possiblement inexistent en aquest tipus de GBCA.

Taula 1. Comparativa de les classificacions de l'ACR i la CAR en funció de l'estructura química dels GBCA i del risc de desenvolupar la NSF.

¹Els casos "no confusos" són aquells en què es va realitzar una única administració prèvia a l'aparició de la NSF, mentre que els casos "confusos" són aquells en què es va administrar més d'un GBCA i per tant, és difícil assignar la causalitat (15).

3.4 FARMACOLOGIA

L'absorció dels GBCA després de l'administració intravenosa és ràpida i s'excreten principalment a través dels ronyons, amb una eliminació breu i amb una semivida d'1,5 a 2 hores després de la injecció intravenosa. Entre les 24 i 48 h, els GBCA són gairebé completament eliminats. (2)

Per contra, en els pacients amb una disminució de la funció renal, és a dir, del filtratge glomerular i de l'excreció renal, els GBCA es mantenen més temps dins l'organisme (3). És a dir, la semivida del fàrmac en pacients amb insuficiència renal pot superar les 30h (19), en el cas de pacients amb estadi 5 de CKD la semivida del Gd és de 34,3 hores (3), i en pacients amb insuficiència renal moderada es poden detectar quantitats de gadolini en l'orina després de 48 hores i fins a 7 dies després de l'exposició. (2)

La presència estesa del GBCA dins el cos, degut a aquesta disminució de la funció renal, comporta un augment dels seus efectes tòxics, i eventualment del risc de dissociació del GBCA (2,3,15,19). És a dir, se sospita que la NSF es produeix en pacients amb disfunció renal a causa de l'increment de la semivida d'eliminació dels GBCA en aquesta població (2), de forma que la funció renal és crítica quan es considera el risc de NSF (15). L'increment de semi-vida implica una presència perllongada del GBCA dins de l'organisme, i això pot comportar la dissociació dels GBCA, és a dir, la separació dels ions Gd^{3+} , que s'alliberen, respecte del seu lligand, i el gadolini lliure dissociat pot romandre i acumular-se en teixits i òrgans des de mesos fins a anys (2,16,19). S'ha demostrat que la dissociació dels GBCA *in vitro* es produeix a 37 °C (19).

Pel que fa als diferents tipus de GBCA, a dosis equivalents el procés de dissociació del Gd^{3+} respecte del seu quelat és més freqüent en els compostos lineals antics (2). És a dir, aquests agents lineals tenen una estructura més inestable o una estabilitat *in vitro* menor i s'associen amb una major dissociació del Gd^{3+} respecte del seu quelat, i per tant a una major retenció de Gd^{3+} en l'organisme respecte dels agents lineals nous i macrocíclics (2,3,6,12). En definitiva, els GBCA lineals són agents d'alt risc (7) però tot i això, la probabilitat de retenció del gadolini varia en funció dels agents individuals, ja que cada GBCA té una estructura molecular determinada (per exemple entre els agents lineals, la gadodiamida i la gadoversetamida mostren major retenció que la resta de compostos lineals) (2,12). Per contra, l'estructura macrocíclica confereix una major estabilitat que l'estructura lineal i en aquest sentit, els GBCA

macrocíclics són agents associats amb un nombre extremadament baix de casos no confusos de NSF si és que n'hi ha cap (15).

Pel que fa l'estructura electroestàtica els GBCA iònics tenen una estabilitat més gran que els d'estructura no iònica (7,12). Això però, no comporta necessàriament un risc global més gran per al pacient, ja que els agents de contrast no iònics solen tenir menys esdeveniments adversos de tipus al·lèrgic greus i menys morts (12). De forma que els quelats lineals no iònics tenen un risc més elevat de dissociació i transmetalització respecte dels altres tipus d'agents de contrast, ja siguin macrocíclics o lineals iònics (4).

Prevalença de la NSF en relació a l'estructura química dels GBCA en diferents estudis:

- En l'estudi de Weigle i col·legues (4) es conclou que el 93% dels casos no confusos (vinculats a un GBCA específic) de NSF s'havien associat amb la gadodiamida. En aquest mateix article també es fa referència a un estudi retrospectiu de pacients amb insuficiència renal de múltiples centres, en què es va descobrir que la gadodiamida tenia una *odds ratio* o proporció de probabilitats de desenvolupament de la NSF 13 vegades superior a la del *gadopentetate*. (4)
- En la revisió de Zou et al. (9) només es va indicar el tipus de GBCA al qual van estar exposats 213 pacients. D'aquests, 182 pacients van estar exposats a la gadodiamida, 26 al *gadopentetate dimeglumine*, 5 a la gadoversetamida, 3 al gadobutrol, i 15 a múltiples agents. Pel que fa al gadobutrol, en la revisió s'exposa que hi ha informes controvertits.
- En la revisió d'Attari i col·legues (7), dels 405 pacients amb dades sobre el tipus de GBCA, al 90% se'ls va administrar GBCA del grup I (362 pacients de 405), mentre que només el 0,08% van estar exposats als GBCA del grup II (32 pacients de 405), dels quals només 2 van ser casos no confusos (2 pacients de 405, o el 0,004%).
- El *gadodiamida* va ser l'agent de contrast més utilitzat, ja que es va administrar quasi en un 76% dels casos (307 pacients de 405), seguit de l'ús del *gadopentate dimeglumine*, que el van rebre un 12% dels pacients (49 pacients de 405), i de l'administració de gadoversetamida en l'1,5% dels casos (6 pacients de 405), tots ells són agents de contrast lineals.
- Attari et al. (7) informen que l'únic pacient que desenvolupa NSF relacionada amb GBCA macrocíclic pot ser una rara excepció, ja que pot haver tingut una altra exposició a GBCA o pot haver desenvolupat NSF per una causa no relacionada amb GBCA, de forma que es conclou que els agents macrocíclics semblaria que no causen NSF.

- Assumint una quota de mercat igual per als dos grups dels GBCA, la taxa de la NSF per milió d'exposicions al grup I va ser d'1,52 (interval de confiança, IC del 95%: 1,37, 1,68) davant del 0,008 (interval de confiança del 95%: 0,001, 0,032) per al grup II ($P < .001$). (7)
- En la comparativa prèvia i posterior a la implementació de les advertències i restriccions reguladores, i assumint un ús igual dels dos tipus de GBCA, la taxa de la NSF per milió d'exposicions va ser de 2,07 (95% IC: 1,90, 2,26) fins l'any 2008, mentre que després va ser del 0,028 (95% interval de confiança: 0,012, 0,060), reduint-se la taxa d'incidència de la NSF ($P < .001$). (7)

Pel que fa a la revisió d'Attari et al. (7), aporta dades sobre les dosis d'agents de contrast basats en gadolini administrades en els articles que s'han revisat. Referent a les dosis, el 6,7% dels pacients van rebre una dosi estàndard (0,1 mmol / kg) o inferior, i al 93,3% dels pacients se'ls va administrar una dosi superior, estimant la dosi mitjana acumulada en 63 mL. (7)

En les revisions sobre les incidències després de l'administració de gadolini, la taxa de reacció adversa és d'entre el 0,018% i el 0,17%, de les quals en un 90,7% dels casos són símptomes no greus. En canvi, les taxes de reaccions adverses relacionades amb contrastos iodats oscil·len entre l'1 i el 12%, de les quals un 0,01–0,2% es consideren reaccions adverses greus. (2)

Així mateix, la persistència del GBCA en l'organisme també pot comportar la interacció del Gd+ amb altres processos farmacològics i la prolongació de l'acció de diferents fàrmacs. (2)

3.6 FISIOPATOLOGIA

Segons la teoria de la transmetalització, els compostos solubles endògens que contenen cations metàl·lics com el zinc, el ferro o el calci poden atreure el lligand amb el qual està unit el gadolini, de forma que comporten l'alliberació o dissociació del Gd3 lliure, amb la quelació posterior amb altres anions que condueixen a la deposició de sals com el fosfat de gadolini o altres espècies químiques. La probabilitat de transmetalització és doncs, el procés mitjançant el qual els compostos organometàl·lics (en aquest cas, el gadolini procedent dels GBCA) intercanvien els seus components metàl·lics amb altres organometalls o espècies químiques de l'organisme, i que depèn de l'afinitat dels ions metàl·lics endògens respecte al lligand així com de l'estabilitat termodinàmica i cinètica dels ions de metall i de l'agent de contrast. (16,19)

El mecanisme de toxicitat GBCA en humans no està clar (2) i per tant, és especulatiu (19). Segons Pasquini (19) hi ha dos mecanismes que poden conduir a la toxicitat dels teixits:

- L'ió de gadolini lliure és tòxic per a l'ésser humà, i el seu radi atòmic és gairebé el mateix que el calci, de forma que els dos metalls poden competir com a lligands en molts processos biològics. L'efecte tòxic de Gd^{3+} és degut a la seva insolubilitat al pH fisiològic i per la competència amb el calci. Pot provocar el bloqueig dels canals de calci, i entre d'altres, la inhibició de la transmissió d'impulsos nerviosos, així com bloquejar els enzims dependents del Ca^{2+} (com l'adenosintrifosfatasa i algunes cinases), i també pot promoure l'expressió de citocines, inhibir la funció mitocondrial i induir l'estrès oxidatiu.
- Referent al mecanisme indirecte mitjançant el qual actua el gadolini, aquest implica als macròfags CD163+, que són cèl·lules amb un fenotip pro-fibròtic, caracteritzat per l'expressió procol·lagen-1, i que intervenen en el metabolisme i emmagatzematge del ferro. La via CD163 promou l'endocitosi de l'hemoglobina, procés en el qual es produeix la degradació del grup hemo donant lloc a l'alliberació de ferro, que pot ser emmagatzemat o exportat fora de les cèl·lules mitjançant la ferroportina. És a dir, els GBCA comporten la utilització dels macròfags CD163+ i aquests desencadenen l'alliberament de ferro, aquest últim, implicat en la patogènesi de diverses condicions fibròtiques sistèmiques, inclosa la NSF.

3.5 MANIFESTACIONS CLÍNiques I EVOLUCIÓ

La NSF és considerada un efecte secundari a llarg termini de l'administració d'agents de contrast basats en gadolini, que tot i que majoritàriament ocorre de dies a mesos, pot trigar anys a que es produeixin símptomes (1). És a dir, l'aparició de les manifestacions clíniques de la NSF en els pacients es descriu en un interval de temps que va des dels moments posteriors a l'exposició als GBCA fins a una dècada després d'aquesta exposició (1,3,4), de forma que la resposta immunològica pot trigar a aparèixer mentre el gadolini es va dipositant en teixits dels pacients degut a una eliminació inadequada (1). En la revisió d'Attari i col·legues (7), l'interval entre l'exposició a GBCA i l'aparició de la NSF va ser des del mateix dia de la utilització del contrast fins a aproximadament 10 anys després, tot i que la mitjana va ser de 42 dies; la moda, 30 dies; i el rang interquartil, 19-90 dies.

S'han notificat efectes adversos singulars per alguns agents individuals però tanmateix no es pot concloure que els efectes esmentats siguin realment únics per a agents específics, ja que aquests efectes simplement poden encara no haver-se notificat per a altres agents (2), degut a la manca de normalització o estandardització dels estudis realitzats. Per això i en línies generals,

les manifestacions clíniques es poden dividir en manifestacions primerenques o compreses dins les primeres setmanes després de l'exposició al GBCA, i manifestacions cròniques o que es presenten en posterioritat a les 2 setmanes de l'exposició. (4)

Les primeres manifestacions inclouen dolor o malestar, inflor o ardor, irritació, pruija o picor intensa (23) principalment en les extremitats (2,3,17), a més de debilitat, pàpules i plaques cutànies acompanyades d'edema i eritema cutani (2,3), així com al·lèrgies, alopecia transitòria, i símptomes gastrointestinals com nàusees, vòmits i diarrea (2,4).

En el curs posterior i crònic de la malaltia es desenvolupa la fibrosi de la pell (17), mitjançant l'aparició de nòduls, trossos o regions confluents d'hiperpigmentació amb engruiximent de la pell, i conseqüentment amb un augment de l'espessor i la rigidesa del teixit i amb una aparença brillant o en pèl de taronja (*peau d'orange*) (3,13). Aquests canvis en la pell comencen a les extremitats del cos, amb major freqüència en les cames respecte dels braços (4), i dels extrems distals s'estenen en direcció a proximal fins a poder implicar el tronc i la fibrosi d'altres òrgans (3,13), comportant el desenvolupament de rigidesa i limitació de moviment de les articulacions (3), miàlgia o dolor muscular, debilitat muscular, dolor profund en ossos i inquietud de cames, entre d'altres (4).

Eventualment la fibrosi pot implicar òrgans de la funció respiratòria com els pulmons, de forma que comporta símptomes respiratoris entre els quals broncospasme, dificultat respiratòria, debilitat i fatiga de la musculatura respiratòria, etc. (2). Aquestes afectacions respiratòries, conjuntament amb la presència d'infeccions, s'associa amb un augment de la mortalitat en pacients amb NSF, particularment en el cas d'afectació del diafragma (3). A més, durant la progressió final de la malaltia, pot haver-hi afectació dels músculs de la zona orofaringe, amb necessitat de la col·locació d'un tub d'alimentació (13).

En definitiva, la NSF afecta en primer terme i principalment la pell però pot arribar a afectar àmplies zones del cos, sobretot de les extremitats inferiors (12) i el tronc (2,4), però sembla que la cara no (12). De forma freqüent implica els músculs i els tendons esquelètics i donant lloc a limitacions de moviment de les articulacions, i per tant, limitacions de mobilitat (4,12) i pot arribar a afectar gairebé qualsevol teixit del cos humà, és a dir, els pacients poden tenir fibrosi en els ossos, la pleura i els pulmons, el múscul cardíac o miocardi i el pericardi, els ronyons (els túbuls renals) i el fetge, els testicles (xarxa testicular), els ulls (l'escleròtica del globus ocular) i la duramàter, arribant a poder causar fins i tot la mort del pacient (1,3,4), ja que pot conduir a una fallada multiorgànica (3). En relació a la deposició de gadolini al cervell, en

pacients amb insuficiència renal hi ha dades limitades sobre l'acumulació d'aquest metall al cervell, posteriorment a l'administració repetida de GBCA (15).

En la revisió d'Attari i col·legues (7), es va informar de la implicació dels òrgans interns en el 56% dels pacients i de malaltia autoimmune en el 47,5% dels pacients. Així mateix, es mostren manifestacions dermatològiques sense limitacions de la mobilitat en el 29,2% dels pacients amb dades, que indiquen una forma més lleu de la malaltia i limitacions de moviment en la resta, el 70,8% dels pacients (296 pacients de 418), fet que representa una malaltia més debilitant o de més gravetat. Tot i això, no es van observar efectes estadísticament significatius pel que fa al desenvolupament de limitacions de moviment durant el curs de la malaltia en relació amb la dosi acumulada de GBCA, diàlisi, tipus de diàlisi, insuficiència renal aguda o crònica i exposició GBCA a l'interval NSF.

En relació amb el curs clínic de la malaltia, Attari i col·legues (7) informen de que va ser estable en 61 pacients i progressiu en 20 pacients. Com a resultat, 4 pacients van acabar depenent d'un caminador, 20 van acabar en cadira de rodes i 10 van ser descrits com a discapacitats greus. La mort es va observar en 110 pacients, però només 4 morts van ser atribuïdes a la NSF després de l'administració de 20, 32, 50 i 75 ml de GBCA lineal respectivament.

3.7 PREVALENÇA

Entre finals de la dècada de 1980 i principis de la de 1990 es va aprovar la utilització d'agents de contrast basats en gadolini, fet que va comportar un augment de la prevalença de la malaltia durant els anys posteriors (3). Consten estudis sobre la NSF arreu del món, a Europa, on se'n coneixen al voltant de 80 casos, la majoria procedeixen de Dinamarca i Àustria, però també n'hi ha a llocs com Austràlia, Àsia o els EUA, on l'any 2007 es van descriure 215 casos (6). La última revisió d'Attari i col·legues (7), va incloure un total de 639 pacients, però la xifra de casos podria ser molt major degut a una manca de coneixement de la patologia, i per tant a un retard diagnòstic així com a estudis amb biaixos de confusió (1).

Tal i com s'ha exposat anteriorment, la probabilitat de retenció de Gd varia en funció de cadascun dels GBCA degut a la seva estructura molecular, i per tant, el risc d'aparició de la NSF varia en funció de l'agent de contrast que s'hagi utilitzat, a banda d'altres estats pro-inflamatoris que presenti el pacient (2,7,12).

Per tot plegat, és complicat calcular la prevalença de la malaltia, però hi ha estudis com el de Thomson et al. (24) que estimen que la prevalença de la NSF és d'entre el 3 i el 7% entre els

pacients amb insuficiència renal exposats a la gadodiamida. En aquest sentit, l'estudi de Janus et al. (25) estima una freqüència del 3,5% de la NSF en pacients amb una eGFR < a 30ml/min/1,73m², és a dir, en pacients amb CKD en estadis 4 i 5. Mentre que Rydahl et al. (26) estableixen que la prevalença de la NSF, confirmada amb biòpsia, i després de l'exposició a la gadodiamida, és propera al 18% en pacients amb CKD en estadi 5.

Inicialment, no semblava que la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica tingués predilecció per edat, gènere o ètnia, de forma que podia afectar totes les franges d'edat, donant-se casos tant en infants com en adults arreu del món (3,4), però posteriorment es va descobrir que la majoria de pacients amb NSF eren de mitjana edat (4).

La última revisió sobre la NSF d'Attari i col·legues (7), va incloure un total de 639 pacients diagnosticats de 173 articles publicats durant el període entre el gener del 2000 i el febrer del 2019. En la mateixa revisió (7), es tenies dades:

- Per gènere, de 549 participants, dels quals 295 eren homes (53,7%) i 254 eren dones (46,3%).
- Per ètnies, de 351 pacients; 228 pacients eren blancs, 68 negres o afroamericans, 15 hispànics, 20 japonesos, 4 xinesos, 4 indis, 2 maoris i 1 de l'Orient Mitjà, a més de 9 asiàtics d'altres nacionalitats i no especificats.
- En relació al moment de l'exposició als GBCA (de 130 pacients) i en l'edat d'inici dels símptomes de la NSF (de 177 pacients), la mitjana d'edat dels quals era en ambdós moments de 49 anys amb una desviació estàndard de 16 anys, mentre que la mitjana d'edat del moment de diagnòstic de la NSF (de 414 pacients) era de 51 anys, amb una desviació estàndard de 16 anys.
- Pel que fa a la diàlisi, de 322 pacients, dels quals un 86,3% estaven amb diàlisis durant l'exposició als GBCA. Mentre que 27 pacients van tenir diàlisi el mateix dia, 23 pacients van tenir diàlisi un dia després, 10 pacients van patir diàlisi dos dies després i 29 pacients van patir diàlisi tres o més dies després.
- No es van trobar casos de NSF en nadons o nens petits, i l'edat més jove en la qual es va informar de la NSF van ser 6 anys. En el cas d'adults de més de 80 anys, només hi va haver 7 diagnòstics de NSF, i el pacient més gran del qual es va informar va ser de 87 anys (7).

En les dues últimes revisions sistemàtiques (7,12), la màxima incidència de la NSF es va trobar en pacients d'uns cinquanta anys d'edat, i en el cas de la població d'edat avançada (> 70 anys)

van disminuir-ne el nombre de casos, tot i ser un grup amb més risc degut a la reducció de la taxa de filtració glomerular i per tant, a una major presència d'insuficiència renal. Això és degut a l'avanç de l'envelliment, que comporta canvis en la immunitat (tant innata com adquirida) podent provocar una alteració en la resposta a materials externs al cos (inclòs el Gd), i causant com a resultat una menor incidència de la NSF en aquest grup de població (és a dir, el sistema immune respon amb menys energia a la NSF respecte el dels adults joves). Així mateix, pot ser que aquest grup de població sigui el que se li ha administrat menys GBCA del grup I, o que els seus símptomes de la NSF siguin menys evidents (7).

Per altra banda, les revisions d'Attari i la de Zou (7,12) mostren que en pacients menors de 6 anys no hi ha cap cas de NSF, malgrat administrar fins i tot dosis elevades de GBCA en nadons amb ronyons immadurs i baixa GFR, però que no coneixen perquè el sistema immunològic jove no és susceptible al gadolini com a desencadenant de la NSF (7).

En conclusió, el risc de NSF sembla que està relacionat amb l'edat (7) ja que els pacients més joves de 6 anys i majors de 80 anys tenen un risc reduït de NSF i una menor incidència de la NSF. Això és degut a taxes de filtració glomerular i excreció renal inferiors a la dels adults, però també degut a canvis en el seu sistema immunològic (en el cas dels més joves per immaduresa, i en el cas dels més grans per l'envelliment), tots ells factors que afecten al desenvolupament de la NSF (1,7).

Pel que fa a la prevalença i les restriccions sobre l'ús de GBCA, en la revisió d'Attari et al. (7) es destaca la comparació d'incidències de la NSF abans i després de la regulació dels agents de contrast, en què després de l'any 2008 només se n'han diagnosticat 7 casos.

3.8 DIAGNÒSTIC

El diagnòstic es fa a partir dels antecedents i de la història mèdica del pacient (amb exposició a l'agent de contrast), del seu examen físic i de les troballes clíniques i dermato-histològiques que se'n desprenen, així com de l'exclusió d'altres diagnòstics (és a dir, del diagnòstic diferencial) (2,3,17). De forma que els criteris diagnòstics per a la NSF inclouen canvis suggestius de la pell i anormalitats histològiques, disfunció renal i exposició a GBCA (2)

A més, la realització d'una biòpsia cutània profunda, que inclogui la dermis sencera i el greix subcutani fins al nivell de la fàscia, (4) pot revelar troballes de suport al diagnòstic de NSF. La histologia il·lustra una extensa fibrosi sistèmica amb l'alteració del patró normal dels feixos de col·lagen dèrmics (3), circumdants i un augment de cèl·lules fusiformes, que normalment

marquen positivament els marcadors de superfície de CD34 i procol·lagen-1. Aquestes cèl·lules fusiformes presents en els teixits, marquen també els fibròcits circulants, que s'associen amb la formació de cicatrius i a la curació de ferides (4). Així mateix, també es mostra un augment de la deposició de mucina dèrmica (3,4), i presència de calcificacions distròfiques, esclerosi calcificada i metaplàsia òssia (3), però sense presentar canvis inflamatoris amb infiltració de leucòcits significativa (4). En aquesta línia, l'amiloïdosi de la microglobulina beta-2 ($\beta 2M$), que és un biomarcador en pacients amb malalties renals cròniques i malalties renals en etapa final, és l'única altra condició amb fibrosi en pacients amb CKD avançada (3).

En aquest sentit, la biòpsia de teixits o ossos és un mètode invasiu i car i no es pot utilitzar per identificar la deposició de gadolini en àrees crítiques com el teixit neural, on algunes investigacions (2,4) han demostrat un augment de la senyalització de T1 a la fossa posterior i els ganglis basals després de l'exposició als GBCAs, tot i concloure que aquest augment no és específic per a la deposició de gadolini, ja que s'observa en altres malalties.

Per altra banda, la severitat de la disfunció renal es pot calcular mitjançant l'eGFR, obtinguda a partir de la concentració sèrica de creatinina (mitjançant un anàlisi de sang o d'orina), i la relació d'aquesta amb l'edat, l'ètnia i el gènere, i és una mesura millor en comparació amb la creatinina sèrica únicament (15). En aquest sentit, les mesures de sèrum de gadolini mitjançant només el nivell de creatina sèrica són poc útils, ja que representen les formes complexes i lliures, i es creu que només el gadolini lliure comporta l'etiologia de la NSF (2).

La mera detecció o identificació de la deposició de gadolini *in vivo* mitjançant proves analítiques (biòpsia de teixits i anàlisi de sang o orina) no en defineix la toxicitat, així com el grau de retenció de gadolini als teixits no es correlaciona amb la càrrega o gravetat de la malaltia. Per tant, es desconeix la importància de la retenció i la retenció en si mateixa no és diagnòstic de toxicitat (2). Això suggereix que la deposició de gadolini no és l'únic factor de risc de la malaltia (també hi ha els estats pro-inflamatoris associats) i també dona a entendre una possible existència d'un nivell llindar a partir del qual es produeixen les manifestacions clíniques (2,4), però malgrat això, cap estudi ha descrit els llindars de concentració de gadolini requerits per produir efectes tòxics o símptomes clínicament significatius en humans (2).

En definitiva i segons l'última revisió d'Attari et al. (7), el diagnòstic de la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica es basa en la presentació clínica de la malaltia, és a dir, en l'observació i confirmació signes i no pas de símptomes del pacient, i en la confirmació de troballes histològiques mitjançant la realització biòpsies.

3.9 PREVENCIÓ

En el cas de pacients amb una funció renal altament deteriorada (pacients amb AKI i CKD en estadis 4 o 5), l'evitació de la utilització d'agents de contrast basats en gadolini en les ressonàncies magnètiques és la mesura més eficaç per prevenir la malaltia (13,17), i per tant s'han de considerar proves alternatives. Ara bé, si es considera que la IMR amb GBCA és necessària, aquesta es pot realitzar mitjançant agents lineals nous o macrocíclics, els quals tenen un risc extremadament baix quan se'n prescriuen dosis estàndards i s'eviten injeccions repetides a curt termini (15). Mentre que els agents lineals (GBCA del grup I) romanen absolutament contraindicats (15) en pacients amb CKD d'etapes 4 o 5, o amb diàlisi, i per tant, no s'han d'utilitzar en pacients amb una taxa de filtració glomerular inferior a 30ml/min/1,73m² (7).

Les advertències de les agències de salut van comportar l'examen generalitzat o el cribratge de la disfunció renal prèviament a la realització de MRI amb els GBCA, amb l'objectiu de reduir la incidència de la NSF (1,7,15). És a dir, l'augment del risc documentat de desenvolupament de la NSF després de l'administració del GBCA en pacients amb AKI, CKD sever i diàlisi, va fer que el cribratge renal sigui important prèviament a l'administració del contrast (15). Així mateix, altres factors a tenir en compte en la prevenció de la NSF són els possibles riscos individuals de pacients (estats pro-inflamatoris), la tria del contrast més segur i només en cas que sigui imprescindible, l'ús de la menor dosi eficaç possible de GBCA, i el fet de si els pacients requereixen múltiples dosis (1,3,7). En aquest sentit, es recomana no superar la dosi de contrast recomanada i evitar repetir-ne l'administració en un període curt de temps (4).

Així doncs, des de l'any 2008 hi ha hagut pocs casos de NSF relacionats amb l'exposició als GBCA, únicament se n'han detectat 7 confirmats mitjançant biòpsia. Això suggereix que quasi tots dels nous casos de NSF poden ser eliminats mitjançant les recomanacions i les regulacions de la utilització dels GBCA, mesures totes elles que s'han demostrat efectives per a la prevenció de la NSF i la preservació de l'accés als beneficis dels GBCA per a la majoria de pacients. (1,7).

Pel que fa al procediment de diàlisi, i com a mesura de prevenció es recomana administrar el GBCA just abans d'una sessió regular de diàlisi en pacient que requereixen hemodiàlisi (7), de forma que la MRI amb contrast s'hauria de programar prèviament a la següent sessió de diàlisi per tal d'afavorir la filtració glomerular del Gd, i evitar que augmentin els efectes tòxics deguts a la seva exposició (3,7). A més, el procediment de diàlisi només s'ha de realitzar en pacients que ja depenen de la diàlisi i no hi ha cap evidència fiable que indiqui que l'inici de la diàlisi redueix el risc de desenvolupar NSF (15), tot i augmentar la *clearance* del Gd lliure (2,3).

Últimament el cribratge rutinari de la funció renal en adults asimptomàtics abans de la RMN s'ha convertit en un tema controvertit, ja que l'obtenció de mostres de sang per determinar l'eGFR abans de realitzar-se una IMR amb GBCA comporta una despesa considerable per a un benefici mínim previst (15), tenint en compte que les GBCA macrocíclics i lineals més recents s'associen a un risc extremadament baix de desenvolupar. (15)

D'acord amb això, hi ha hagut una relaxació dels requeriments per a l'examen de la funció renal (7), i és que l'any 2018 es va suggerir que no era necessari l'examen de la funció renal per a l'administració de GBCAs del grup II (7), ja que són els agents associats a pocs, si n'hi ha, de casos no confosos de NSF (1). És a dir, sembla que els GBCA macrocíclics no causarien la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, ja que el risc és prou baix o possiblement inexistent, en tenir una estructura més estable. En la mateixa línia, el manual dels mitjans de contrast de l'*American College of Radiology* suggereix a dia d'avui que l'avaluació de la funció renal prèviament a l'administració del grup II de GBCA és opcional (7,15).

Per altra banda, hi ha el qüestionari desenvolupat per Choyke et al (27), que té per objectiu estratificar els pacients en funció del risc de desenvolupament de la NSF, i que s'ha corroborat que és efectiu per a predir indirectament l'eGFR, obtenint una sensibilitat extremadament alta, concretament del 100% (95% interval de confiança 59% i 100%), però amb especificitats d'entre el 44% i el 74%. Pel que fa a la seva utilització, es recomana l'examen de la insuficiència renal amb aquest qüestionari, en el moment de la programació de la IRM en el cas de la utilització d'agents macrocíclics i lineals més recents i també s'aconsella repetir el qüestionari en el moment de la ressonància magnètica si s'utilitzen agents de contrast com la gadodiamida, gadopentetat dimeglumina i gadoversetamida (15).

3.10 TRACTAMENT

Fa una dècada no es coneixien opcions de tractament per a la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (3,7), és a dir, no hi havia dades suficients en la literatura científica per a establir un consens i recomanar un tractament específic i efectiu per aquesta patologia (6,17). Això era degut a l'existència de poca evidència i, a una documentació insuficient del curs de la malaltia renal dels pacients així com dels criteris de classificació de la malaltia, i conseqüentment complicava la comparació de dades i l'avaluació de l'èxit de les teràpies (4) que s'aplicaven en les diferents investigacions.

En general, s'associa la millora, restauració o maximització de la funció renal, mitjançant o bé la recuperació d'una insuficiència renal aguda, bé un trasplantament renal en insuficiència renal crònica o mitjançant medicació, amb la millora dels símptomes de la FSN (2,7,17,28). L'exercici físic també és un recurs per a la restauració de la funció renal (29,30) i segons la revisió de Cochrane de Heiwe S et al. (29) és útil per a la millora de la funció renal en pacients amb CKD (independentment de l'estadi de la malaltia), en pacients amb diàlisi i en persones receptores de trasplantaments de ronyó. És a dir, hi ha evidència d'efectes significatius i beneficiosos de l'exercici aeròbic regular, en sessions de 30 minuts i 3 vegades per setmana, sobre la funció renal en pacients amb CKD, així com sobre la seva condició física (capacitat aeròbica i consum màxim d'oxigen o VO_2 màxim), les dimensions cardiovasculars (pressió arterial i freqüència cardíaca) i en la seva qualitat de vida, però per altra banda, es desconeixen els possibles efectes de l'entrenament de força i de l'entrenament mixt (entrenament aeròbic i de força) en aquest grup de població (29). Wyngaert et al. (30) també exposen que en pacients amb CKD d'estadis 3-4 s'observen efectes favorables sobre la taxa estimada de filtració glomerular ($+2,16$ ml/ min per $1,73$ m²) i la tolerància a l'exercici ($+ 2,39$ ml/ kg/ min), després d'un programa d'entrenament aeròbic amb una mitjana de 35 setmanes, en comparació amb l'atenció estàndard, però comenten que no s'han trobat diferències en relació a la pressió arterial.

En definitiva, la restauració de la funció renal té efectes en l'estabilització o la millora del quadre clínic de la malaltia (6). En el cas de la revisió d'Attari i col·legues (7), de 341 pacients amb NSF dels quals es va fer seguiment, el 24,6% van tenir resolució parcial (72 pacients) o completa (12 pacients) dels símptomes de la NSF, i el 40% d'aquestes resolucions (34 pacients de 84) es van produir després de la restauració de la funció renal. Tot i així, en algunes persones la restauració o recuperació de la funció renal no és la garantia d'efectivitat o de remissió completa de la malaltia, ja que també depèn de l'evolució de la malaltia així com de la presència de diversos cofactors que hi influeixen (2,17).

Actualment, hi ha informes de millores simptomàtiques i fins i tot de curació després de la restauració de la funció renal normal, l'embaràs, el cessament de bloquejadors-beta, l'administració de tiosulfat de sodi i la fotofèresi extracorpòria (7). En aquesta línia, Shah (3) afirma que hi ha informes de casos que millorat clínicament amb pentoxifilina, tiosulfat de sodi, fototeràpia ultraviolada, fotofèresi extracorpòria i immunoglobulina intravenosa (3). A més de demostrar que el mesilat d'imatib, un inhibidor de la tirosina quinasa, redueix la formació de col·lagen en alguns pacients (3).

Així doncs, a banda de la funció renal, altres factors com l'embaràs, el cessament de l'administració de bloquejadors beta, l'administració de tiosulfat de sodi i de fotofèresi extracorpòria també s'han demostrat favorables en alguns casos per a la millora del quadre clínic de la NSF. En aquest sentit, s'ha registrat un cas de millora durant l'embaràs, en presència d'una variable de confusió (la implementació de diàlisi cinc vegades per setmana). Així mateix, cinc pacients que van rebre una dosi alta de β -bloquejadors van millorar simptomàticament en cessar-ne la seva administració, i un altre pacient del mateix estudi va millorar en passar de l'administració subcutània a la intravenosa del fàrmac *darbepoetin* (estimulador de l'eritropoesi). (7)

Respecte al tractament, sembla que si es fa conforme apareixen els primers símptomes de la malaltia milloren el seu curs clínic (3), i en aquesta direcció i pel que fa al trasplantament de ronyó, aquest és majoritàriament beneficiós durant el primer any després de l'aparició de la malaltia (7). Malgrat això, no hi ha cap mitjà eficaç per eliminar completament el gadolini del cos després de l'exposició (28).

Per tot plegat, en la bibliografia consultada no es realitza un tractament constant (13), i per tant es pot observar una gran quantitat de possibilitats de tractament descrites que han tingut èxit en casos individuals (17) i en què s'ha millorat la clínica de la SNF (3), que inclouen entre d'altres, mesures locals i diferents principis i teràpies:

TRACTAMENT	DESCRIPCIÓ
Hemodiàlisi (2,3,13,28):	L'hemodiàlisi després de l'exposició al GBCA augmenta la <i>clearance</i> o l'eliminació del contrast (3), sobretot del gadolini lliure a la sang, però no queda clar si és un procediment eficaç per eliminar el gadolini complex o gadolini retengut en els teixits (2). Així mateix, tot i l'augment de la <i>clearance</i> , no hi ha proves que disminueixi el risc de desenvolupament de la NSF (3).
Fotofèresi extracorpòria (2,3,6,7,13,28) i fototeràpia ultraviolada (2,3):	La fotofèresi extracorpòria és un procediment terapèutic basat en l'efecte biològic del psoralèn (substàncies fotoactives naturals) i la llum ultraviolada. Les cèl·lules mononuclears recollides mitjançant afèresi i re-infundades posteriorment al pacient. És una teràpia immunomoduladora per a càncer, un potent agent per al tractament

	del rebuig de trasplantament d'òrgan, la malaltia empelt contra hoste, l'esclerodèrmia i altres malalties autoimmunes resistents. (31)
Tiosulfat de sodi (3,7,13,28):	És utilitzat com a antídoto de l'arsfenamina i d'altres tòxics de metalls pesants (32). S'ha informat que la teràpia amb l'agent quelant tiosulfat de sodi comporta una millora significativa dels símptomes de la NSF (coloració de la pell, dolor i rigidesa articular). El tiosulfat de sodi també s'utilitza amb èxit en la teràpia de la calcifilaxi (28).
Pentoxifilina (3,6), Talidomina i Immunoglobulines intravenoses (3,6,13):	S'han realitzat intents de teràpia amb talidomida (que és el fàrmac immunomodulador i teratogen emprat en el tractament del mieloma múltiple (33)), pentoxifilina (millorar el flux sanguini de pacients amb problemes de circulació degut a la reducció de la densitat o viscositat de la sang, i redueix el dolor, la fatiga, etc. (34)) i administració parenteral d'immunoglobulines (substància elaborada a partir d'anticossos que s'extreuen de la sang de donants sans, i que s'administren al pacient per a tractar trastorns immunitaris, infeccions, en trasplantaments (35)) i ciclofosfamida. Els símptomes van millorar en pacients individuals, però tot i això, els resultats no són consistents, de manera que no es poden fer recomanacions clares per a aquestes opcions de teràpia
Mesilat d'imatinib (3,13):	L'imatinib és un fàrmac antineoplàstic inhibidor directe de la tirosina-cinasa, que s'empra en el tractament de la leucèmia mieloide crònica i dels tumors de l'estroma gastrointestinal, i que redueix la formació de col·lagen, i per tant, la fibrosi en alguns pacients. (36)

Taula 2. Diferents tipus de tractament i la corresponent descripció.

Pel que fa a la fisioteràpia, diversos estudis (3,4,6,13,17,28) recomanen utilitzar-la juntament amb la teràpia ocupacional. Autors com Witzke (6) i Becker (17) aconsellen que els pacients de NSF realitzin teràpia física de moviment intensiu i també fisioteràpia per prevenir i tractar les limitacions de moviment de les articulacions, tractar els dolors mitjançant analgèsia, així com per la profilaxi i per altres manifestacions de la FSN, ja que no hi cap contraindicació per a realitzar-ne intensament (28). Malgrat aquestes recomanacions no s'especifica quin tractament s'aplica en fisioteràpia.

4. JUSTIFICACIÓ

Tal i com s'ha exposat al marc teòric, la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica és un trastorn fibròtic d'afectació multisistèmica altament debilitant físicament i emocionalment, que té com a causes principals la reducció de la funció renal, és a dir una disminució de la eGFR, i l'exposició als GBCA mitjançant una ressonància magnètica, a més de factors associats com anormalitats pro-inflamatòries que poden facilitar l'aparició de la malaltia (3,4,15,16).

En l'actualitat es compta amb diverses proves diagnòstiques com la biòpsia, l'anàlisi de sang o d'orina, etc., a més de la història mèdica i l'examen físic del pacient per al diagnòstic de la NSF (2-4,15,17). Tot i això, no hi ha dades pel que fa a la prevalença de la malaltia, degut a que és una patologia de descobriment relativament recent, concretament l'any 2006, i que per tant, és poc coneguda i sub-diagnosticada. En les dues últimes revisions sistemàtiques (7,12) es coincideixen en establir la màxima incidència de la NSF en pacients al voltant de 50 anys d'edat. En aquesta línia, les regulacions sobre l'ús dels GBCA en la pràctica clínica van comportar una reducció de la incidència de la NSF, i d'ençà de l'any 2008 únicament se n'han diagnosticat 7 casos (7) .

En la revisió d'Attari et al. (7), es destaca que les manifestacions clíniques de la NSF són principalment la fibrosi de la dermis de les extremitats, a més de dolor i debilitat musculars, i limitacions de moviment de les articulacions. A més, la progressió de la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica implica els òrgans interns en el 56% dels pacients amb NSF segons la mateixa revisió, dels quals el 23,5% de la implicació interna són pacients amb afectació als pulmons i a la pleura. Així doncs, la NSF pot implicar els òrgans de la funció respiratòria, com els pulmons mitjançant l'afectació fibròtica de bronquis, bronquíols, alvèols, etc. (3,7), a més d'afectar el sistema musculoesquelètic, i per tant la capacitat contràctil de la musculatura respiratòria, és a dir, del diafragma, dels intercostals interns i externs i de la musculatura accessòria, tant de la inspiració (escalens, esternocleidomastoïdal, serrat anterior i pectoral major i menor), com de l'expiració (musculatura de la zona abdominal, és a dir, recte i transvers de l'abdomen i oblics interns i externs).

La fibrosi dels òrgans de la funció respiratòria comporta símptomes i signes clínics com dispnea o dificultat respiratòria, reducció de la mobilitat del tòrax, així com un augment de la freqüència respiratòria (FR), a més de la debilitat i fatiga dels músculs respiratoris, així com el sobreús de la musculatura accessòria i la incapacitat per a realitzar inspiracions profundes. Particularment

en el cas del diafragma, que és el múscul respiratori per excel·lència, si té afectació de fibrosi s'associa amb alguns dels símptomes respiratoris comentats, però també amb insuficiència respiratòria, i conseqüentment amb un augment de la mortalitat. (3)

Pel que fa al tractament en fisioteràpia, en la bibliografia exposada es recomana àmpliament que els pacients amb NSF realitzin fisioteràpia amb la finalitat de tractar les limitacions articulars, així com per a tractar els dolors mitjançant analgèsia, ja que no se n'observa cap contraindicació. Per altra banda però, no s'especifica cap protocol de tractament en fisioteràpia de la NSF, ni tampoc es detalla quins signes clínics s'han d'abordar, s'han d'abordar únicament les limitacions de moviment articular i els dolors? S'ha d'abordar la fibrosi de la dermis? O bé s'ha de prioritzar l'abordatge i el tractament de les complicacions respiratòries, ja que són la principal causa de mortalitat relacionada amb la malaltia?

Tenint en compte que l'afectació i fibrosi de l'aparell respiratori comporta signes i símptomes respiratoris que dificulten el correcte intercanvi de gasos i l'oxigenació dels teixits de l'organisme, i per tant poden augmentar la mortalitat dels pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, el present estudi té per objectiu establir un protocol de tractament mitjançant les tècniques de fisioteràpia respiratòria, específic per a la fibrosi de l'aparell respiratori en pacients amb NSF. En primer terme però, es busca fer difusió d'aquesta patologia dins del món de la fisioteràpia i per extensió, dins del món de la salut, ja que com s'ha comentat, la NSF és bastant recent i desconeguda. En aquesta línia, l'obtenció d'efectes estadísticament significatius, però també la no consecució d'aquests, amb l'aplicació del protocol de tractament pot servir de base per a futurs assajos de tractament en fisioteràpia respiratòria de pacients amb NSF, establint una orientació pràctica en factors com el tipus d'exercicis (analítics de força de l'aparell respiratori o de globals de força de tot l'aparell cardiorespiratori), la duració del programa d'intervenció, la freqüència de sessions, així com les repeticions, sèries i càrregues més eficients per a mantenir en òptimes condicions la funció respiratòria d'aquest tipus de pacients. A banda, si es demostra que el protocol de tractament té efectes beneficiosos sobre la funció pulmonar, la força muscular, i en definitiva sobre la capacitat funcional i la qualitat de vida del pacient, això comportaria una reducció de la mortalitat deguda a complicacions respiratòries de la població amb aquesta malaltia

Així doncs, degut a la manca d'assajos clínics que avaluin el tractament en fisioteràpia respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, s'utilitzen com a base de la intervenció pràctica l'extrapolació dels resultats obtinguts en assajos clínics i revisions

sistemàtiques referents al tractament en fisioteràpia respiratòria de la Malaltia Renal Crònica (CKD) i de pacients en diàlisi, ambdós factors de risc per al desenvolupament de la NSF.

La bibliografia consultada per a formular l'assaig clínic en qüestió consta d'una revisió sistemàtica (37), a més de tres assajos clínics aleatoritzats (38–40) i un assaig clínic no controlat amb mostra de conveniència (41), tots corresponents a protocols de tractament en fisioteràpia per a pacients amb CKD en hemodiàlisi regular. Aquests articles exposen protocols d'entrenament de la musculatura inspiratòria amb la finalitat d'avaluar possibles canvis en la força de la musculatura respiratòria (tant dels músculs inspiratoris com dels espiratoris), la capacitat funcional, la funció pulmonar i la qualitat de vida, a més d'altres aspectes fisiològics (37–41).

Com a tals, els assajos clínics consultats presenten dos grups de persones: el grup control i el grup experimental. Pel que fa al grup control dels diferents estudis, es mostren les següents opcions: no realitzar cap protocol de tractament (37,39); realitzar els mateixos exercicis que el grup experimental però sense càrrega o amb una càrrega mínima del dispositiu (40); fer exercicis de respiració utilitzant un espiròmetre d'incentiu o *biofeedback* (37); i participar en protocols de fisioteràpia motora (37,38), com mobilitzacions i estiraments o exercicis d'entrenament de la musculatura perifèrica. En relació a l'estudi de Silva et al. (41), no compta amb cap grup control. Per contra, el grup experimental realitza únicament entrenament de la musculatura inspiratòria (37,39–41), o bé es combina l'entrenament en fisioteràpia respiratòria amb la fisioteràpia motora (38).

La duració dels programes d'intervenció varia en funció de l'assaig clínic, però tots estableixen períodes d'intervenció d'entre 4 setmanes i 6 mesos, i la majoria tenen una freqüència de 3 a 6 sessions de tractament per setmana (37–39,41), tot i que Medeiros et al. (40) utilitza una freqüència de 2 sessions per dia.

En relació a la càrrega d'entrenament, normalment és la variable independent que avaluen els estudis i per tant, és una característica heterogènia que varia en funció dels diferents assajos i que en general s'aplica al grup experimental (37–41).

Pel que fa al volum d'exercicis, és a dir, les sèries i les repeticions, en la majoria d'assajos s'estableixen 3 sèries, tot i que en l'estudi de Silva et al. (41) només se'n fa una única, i en l'assaig clínic de Dipp et al. (39) se n'utilitzen 5. En relació a les repeticions, varien entre les 5 repeticions per sèrie de Silva et al. (41), i les 30 repeticions per sèrie de Medeiros et al. (40), tot i que en la majoria de la bibliografia consultada les repeticions són d'entre 10 i 15 per sèrie

(37,39). Per altra banda, hi ha alguns assajos que mesuren les sèries i repeticions a partir del temps de treball, establint sèries d'exercicis de 30 segons (38), o un temps de treball d'entre 20 minuts i 1h per sessió (37).

Consultant bibliografia d'entrenament de la força, com el llibre *El entrenamiento de la hipertrofia muscular* de Cuadrado et al. (42), s'exposa que conforme major és el volum total de repeticions més eficaç és la millora de la força, i que per tant, un menor volum de repeticions, comporta menys increment de la força. En aquest sentit, Cuadrado et al. (42) conclou que la màxima millora de la força s'obté si s'utilitzen 3 sèries de 10 repeticions cada una, comportant un increment de fins al 23% de la força inicial. Per contra, els mateixos autors, en la comparativa que realitzen no contemplen més de 3 sèries de 10 repeticions, de forma que a partir de la seva exposició teòrica es podria entendre que 4 o 5 sèries de 10 repeticions comportarien un major increment de la força.

En aquest sentit, la intensitat de la càrrega en els estudis consultats es mesura mitjançant la pressió màxima inspiratòria (en anglès, *Maximal Inspiratory Pressure* o MIP) (37–41), que és la inspiració màxima que és capaç de realitzar el pacient posteriorment a una espiració completa (i per tant, a partir d'un volum residual), davant d'una via o instrument que ofereix una resistència (43). Mentre que la pressió màxima espiratòria (en anglès, *Maximal Expiratory Pressure* o MEP), que és la màxima espiració que pot realitzar el pacient després d'una inspiració completa, i per tant, a partir de la capacitat pulmonar total (43), només s'utilitza en la revisió sistemàtica de Medeiros et al. (37), i en els assajos de Sostena et al. (38) i Medeiros et al. (40), i únicament com a variable d'estudi.

En definitiva, la intensitat de la càrrega s'expressa com a valor relatiu o percentatge respecte d'un valor absolut individual per a cada pacient, que correspon a la MIP. A nivell teòric, l'*American College of Sports Medicine* (ACSM) (44) classifica la intensitat dels exercicis de força en rangs de percentatges respecte a una repetició màxima (que com s'ha dit, en el nostre cas és la MIP). La classificació de la intensitat segons l'ACSM és la següent²:

² En l'annex de taules es mostra completa la classificació de l'ACSM sobre la intensitat en valors relatius i absoluts de l'exercici cardiorespiratori i de força.

Classificació de la intensitat	Intensitat relativa (% RM)
<i>Molt lleugera</i>	< 30%
<i>Lleugera</i>	30-49%
<i>Moderada</i>	50-69%
<i>Vigorosa</i>	70-84%
<i>Propera al màxim o màxima</i>	> 85%

Taula 3. Classificació de l'ACSM de la intensitat dels exercicis de força en relació a una única repetició màxima.

En relació a la bibliografia consultada, la intensitat de la càrrega (% de la MIP) és manté estable durant tota la intervenció o bé es modifica donant lloc a una progressió en la intensitat. Així doncs, en tres dels quatre estudis que conformen la revisió sistemàtica de Medeiros et al. (37), la càrrega és fixa al 30%, 40% i 50% de la MIP, i també ho és en l'estudi sense grup control de Silva et al. (41), en què la càrrega s'estableix al 40% de la MIP, així com en l'assaig clínic de Medeiros et al. (40), en què la càrrega és del 50% de la MIP. Per altra banda, en un dels articles de la revisió sistemàtica (37), s'utilitza una càrrega inicial del 15% de la MIP i es progressa fins a utilitzar el 60% de la pressió màxima inspiratòria dels participants en l'estudi. Així mateix, en l'estudi de Dipp et al. (39) s'utilitza una progressió quasi setmanal respecte a la càrrega, iniciant les sessions de tractament amb un 50% de la MIP durant la primera setmana, un 60% de la MIP durant la segona i la tercera, i finalment emprant el 70% de la MIP durant les dues últimes setmanes de tractament. Sobre l'estudi de Sostena et al. (38), no consten les característiques de la càrrega utilitzada.

Pel que fa a l'instrument utilitzat per a l'entrenament de la musculatura respiratòria, un total de 5 assajos clínics utilitzen el dispositiu *Threshold*, mentre que només 3 utilitzen el *Powerbreathe* (incloent la revisió sistemàtica) (37–41). Ambdós dispositius tenen característiques similars, com la resistència que ofereixen flux aeri, que és graduable, però per contra, el primer instrument té com a funció mesurar la pressió positiva espiratòria, és a dir, s'ha de realitzar una espiració contra-resistència, mentre que el darrer ofereix la resistència en el moment de la inspiració, i per tant, és específic per a la musculatura inspiratòria i diafragma (45,46).

En relació a les variables secundàries, en la revisió sistemàtica de Medeiros et al. (37) es tenen en compte i s'avaluen els següents paràmetres: la capacitat funcional, avaluada mitjançant la prova *6 Minute Walk Test*; la funció pulmonar, a través de l'anàlisi de la capacitat vital forçada i el volum espiratori forçat en el primer segon; i la qualitat de vida, avaluada mitjançant el qüestionari *Kidney Disease Quality of Life Instrument Short Form Questionnaire (KDQOL-SF)*. En l'assaig de Sostena et al. (38), a banda de la MIP i la MEP, s'avalua el pic del flux

espiratori (*expiratory peak flow*), mentre que l'estudi de Dipp et al. (39), a més de les pressions màximes, es mesura la capacitat funcional, també mitjançant el test dels 6 minuts.

Respecte a les conclusions dels diferents articles analitzats, l'estudi de Sostena et al. (38) conclou que un protocol combinat de fisioteràpia respiratòria i motora és eficaç en la millora significativa en la força de la musculatura respiratòria, i en el *peak flow* del grup experimental, mentre que en l'estudi de Silva et al. (41) es conclou que no hi ha diferències significatives en la força de la musculatura respiratòria, la funció pulmonar i el consum d'oxigen, però sí que es dona un increment de la distància caminada en el 6MWT. En relació a l'estudi de Medeiros et al. (40), que comparava l'entrenament al 50% de la MIP (grup experimental) i una càrrega mínima del dispositiu de 5 cmH₂O (grup control) durant 8 setmanes, s'observa un augment de la capacitat de la musculatura inspiratòria i espiratòria per als dos grups, tant control com experimental, però no es va trobar cap diferència significativa entre ambdós grups. Pel que fa a la revisió sistemàtica de Medeiros et al. (37), es conclou que hi ha evidència de l'entrenament de força de la musculatura inspiratòria amb càrregues fixes que no superen el 50% del MIP (30%, 40% i 50% de la MIP), i en la progressió del 15% al 60% del MIP, per a la millora de la força muscular, la capacitat funcional, la funció pulmonar i la qualitat de vida, però destaquen que aquesta evidència és baixa i pot estar influenciada per alguns biaixos importants. Per contra, Dipp et al. (39), que estableix un programa d'entrenament d'alta intensitat de la musculatura inspiratòria de 5 setmanes (amb 6 sessions setmanals), amb càrregues progressives del 50% al 70% de la MIP, conclou que es pot augmentar la força de la musculatura inspiratòria en 23,4cm H₂O (increment del 33,5%), però que no s'observen diferències en la capacitat física o tolerància a l'exercici degut a tractar-se d'un programa de curta durada per a provocar efectes perifèrics.

En general, sembla que l'entrenament amb càrregues molt lleugeres o lleugeres fixes, és a dir, inferiors al 50% de la MIP, o amb càrregues variables progressives del 15 al 60% de la MIP, amb una freqüència de 3 sessions per setmana no s'associa amb canvis significatius en la força de la musculatura inspiratòria, així com tampoc pel que fa a la capacitat funcional, la funció pulmonar o la qualitat de vida, tot i que també depèn de la duració del programa d'entrenament (37). Per contra, els programes d'entrenament amb càrrega fixa al 50% de la MIP (37,40) o amb més càrrega, com l'assaig de Dipp et al. (39), amb càrregues progressives del 50% al 70% de la MIP, s'associen a efectes estadísticament significatius en relació a la MIP. A més, si es comparen els programes d'intervenció amb càrregues iguals o molt semblants però amb diferent duració, els programes de major durada en el temps s'associen amb un major augment de la

força de la musculatura inspiratòria, com ho demostren els programes d'entrenament al 50% de la MIP de 8 i 10 setmanes, que generen un increment de 22,5cm H₂O (increment del 25%) (40) i un increment de 36,5cm H₂O (increment del 70%) (37), respectivament. Tot i això, si s'avaluen diferents programes amb una mateixa duració tampoc s'aconsegueixen resultats comparables, i és que en l'estudi de Silva et al. (41), amb 3 sessions setmanals d'entrenament de la musculatura inspiratòria durant 8 setmanes, es conclou sense aconseguir cap millora significativa. Així doncs, a banda de la intensitat de la càrrega i de la duració dels programes, hi ha un altre factor determinant per aconseguir l'eficàcia en els tractaments, i aquest tercer factor és la freqüència de les sessions de tractament. És a dir, en la mateixa comparativa dels estudis de Silva et al. (41) i Medeiros et al. (40), ambdós de la mateixa duració, estableixen 3 sessions per setmana i 2 sessions cada dia de la setmana, respectivament.

Per últim, a mesura que s'augmenta la freqüència de sessions d'entrenament setmanal, el número de sèries, i la càrrega en relació a la MIP, com és el cas de l'assaig de Dipp et al. (39), amb càrregues progressives del 50% al 70% de la MIP, això permet aconseguir efectes significatius en la força de la musculatura inspiratòria en un menor temps d'intervenció respecte d'altres estudis presents en la literatura. És a dir, amb l'ús de càrregues elevades es pot aconseguir en un menor interval de temps el mateix efecte que s'aconsegueix amb una càrrega menor en més temps. En l'estudi de Dipp et al. (39), amb càrregues d'entre el 50 i el 70%, amb una duració de 5 setmanes i 6 sessions setmanals, s'aconsegueix una millora de 23,4cmH₂O (increment del 33,5%), similar a l'efecte que s'aconsegueix amb un programa de 8 setmanes, d'entrenament, amb dos sessions diàries i una càrrega del 50% de la MIP, que genera un increment de 22,5cm H₂O (increment del 25%) (40).

En definitiva, les diferents característiques dels programes d'intervenció, com són la duració, la freqüència de sessions, la càrrega utilitzada o bé les sèries i les repeticions, són factors que determinen l'eficàcia dels programes d'intervenció. Així doncs, si aquests criteris s'usen de forma òptima, i per tant es té en compte l'evidència científica sobre els períodes d'adaptació fisiològica, l'aplicació d'estímuls o càrregues eficaces per a produir millores, la individualització dels programes de tractament, o bé a la planificació i periodització de les diferents sessions, s'aconsegueix optimitzar el benefici del tractament per a cada pacient, així com conservar i/o millorar l'autonomia d'aquestes persones, respectant criteris d'ètica professional com la justícia i la no maleficència.

5. HIPÒTESI

Una intervenció consistent en l'augment progressiu de la intensitat de la càrrega d'entrenament de força (de moderada a vigorosa), comporta una major reducció de les complicacions respiratòries i del risc de mortalitat en pacients de 18 a 80 anys amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica.

És a dir, es formula que la hipòtesi d'investigació (H1) és vertadera, i que per tant, la variable independent (progressió de la intensitat de la càrrega d'entrenament, de moderada a vigorosa) prediu i té realment un major efecte en les variables dependents (complicacions respiratòries i risc de mortalitat). Per contra, es formula que la hipòtesi estadística o nul·la (H0), que senyala que no hi ha diferència entre els grups estudiats (control i experimental), és falsa.

6. OBJECTIUS

Principal:

- Comparar l'efecte d'un programa d'entrenament de la força d'intensitat progressiva (de moderada a vigorosa) respecte d'un programa d'entrenament de la força d'intensitat fixa moderada sobre la força de la musculatura respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica d'entre 18 i 80 anys.

Secundaris³:

- Quantificar i comparar els canvis que es produeixen en la força de la musculatura respiratòria en els dos grups d'estudi
- Quantificar els canvis en la funció pulmonar, és a dir, en els volums i les capacitats pulmonars, en relació als programes d'entrenament de la força d'intensitat progressiva i d'intensitat fixa.
- Avaluar l'evolució de la capacitat funcional en relació als dos programes d'entrenament de la força.
- Comparar els canvis en la qualitat de vida dels pacients amb NSF en els dos grups d'estudi.
- Avaluar l'efecte dels diferents programes d'entrenament de la força en la freqüència respiratòria (en repòs i durant l'exercici).

³ Els objectius secundaris fan referència al desglossament de l'objectiu principal en objectius específics.

7. METODOLOGIA

7.1 TIPUS D'ESTUDI I DISSENY D'ASSAIG

El present estudi epidemiològic és de tipus experimental, és a dir, avalua, quantifica i compara l'efecte de dos tipus d'intervencions terapèutiques o de prevenció secundària, amb la finalitat de reduir complicacions respiratòries i el risc de mortalitat per la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica.

En relació al disseny, consisteix en un assaig clínic aleatoritzat (*randomised clinical trial* o RCT, en anglès), i per tant, a més de la intervenció consta d'aleatorització dels subjectes participants en l'assaig. Els subjectes són pacients, en aquest cas, amb la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, i s'avalua dos tipus de tractament, que són: l'entrenament de força respiratòria d'intensitat progressiva de moderada a vigorosa; i l'entrenament de força respiratòria d'intensitat fixa moderada. És un estudi de tipus multicèntric, és a dir, es porta terme en diferents centres hospitalaris.

La validesa de l'assaig clínic aleatoritzat es basa fonamentalment en que el procés d'aleatorització faci els dos grups d'estudi comparables en les variables d'estudi, en aquest cas s'utilitza un procediment d'aleatorització simple mitjançant la utilització del programa *Microsoft Excel 2019* (versió 19.0), per assignar les persones en un dels dos grups, control o experimental. En relació als avantatges, aquest tipus d'estudi ofereix més control en el disseny metodològic, menys possibilitat de biaixos degut a la selecció aleatòria dels grups, i la possibilitat de repetir-lo i comparar-lo amb altres experiències o estudis. Per contra, alguns dels inconvenients són una despesa econòmica elevada, limitacions de tipus ètic i responsabilitat degut al fet de treballar amb persones, i dificultats en la generalització degut a la selecció o a la pròpia rigidesa de la intervenció.

7.2 SUBJECTES D'ESTUDI

La població d'estudi o població diana s'obté a partir de la pregunta d'investigació i en aquest cas, són les persones amb la patologia en qüestió, és a dir, amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica.

Dins aquesta població diana hi ha la població accessible, que són aquelles persones que en funció de les consideracions pràctiques, s'hi pot accedir i és viable incloure-les dins la mostra d'estudi. Tenint en compte l'accessibilitat a la població determinada per una àrea geogràfica, la població accessible de l'estudi són les persones amb NSF de Catalunya.

El càlcul de la població accessible es realitza a partir de consultar la pàgina web de l'IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya), mitjançant el qual s'obté el número de persones que habiten a Catalunya i que tenen entre 18 i 80 anys (ambdós inclosos), i que és de 5.852.753 persones (47).

Tal i com s'ha exposat, hi ha divergències en relació a la prevalença de la malaltia segons els diferents graus d'insuficiència renal i en funció del tipus de GBCA administrat. Tot i això, si prenem com a referència l'estudi de Janus et al. (25) i considerem que la prevalença de la NSF és d'aproximadament el 3,5% en pacients amb una $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ (és a dir, en pacients amb CKD en estadis 4 i 5), podem calcular indirectament la mostra de persones necessàries per a portar a terme l'assaig clínic. Segons l'Anàlisi de l'Estudi de Nutrició i Risc Cardiovascular, de Gorostidi et al. (48), amb una mostra a escala nacional representativa de la població adulta, la prevalença a l'estat espanyol de la malaltia renal crònica o CKD en estadis 4 i 5, és del 0,2% de la població amb un interval de confiança (IC) al 95% d'entre el 0,1% i el 0,4%.

Així doncs, si estimem la prevalença de la CKD a Catalunya en la població d'entre 18 anys i 80 anys, obtenim que aproximadament 17.700 persones tenen malaltia renal crònica en estadis 4 o 5, amb un IC al 95% d'entre 5.850 persones i 23.400 persones. Si a continuació, prenent com a referència que la prevalença de la NSF és del 3,5% en les persones amb una $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ (25), estimem la prevalença de la malaltia d'estudi, aconseguim una població diana de 567 persones (IC al 95%, entre 205 persones i 820 persones).

Una vegada definida la població accessible, s'estableixen els criteris de selecció d'aquesta població, és a dir, les característiques que han de tenir les persones (criteris d'inclusió) i les característiques que no han de tenir (criteris d'exclusió) per a participar en l'estudi, i únicament aquestes persones formaran part de la població elegible per a participar en l'estudi. En aquest estudi la població elegible són les persones amb NSF de Catalunya, que compleixen els criteris de selecció exposats a continuació:

Criteris d'inclusió:

- Haver tingut una ressonància magnètica amb administració d'agents de contrast basats en gadolini de tipus lineal no iònics, fins a un màxim de 10 anys abans de l'aparició de la malaltia.
- Diagnòstic d'insuficiència renal amb una taxa de filtració glomerular estimada ($eGFR$) $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$, és a dir, de malaltia renal crònica (CKD) en estadi 4 ($eGFR$ de 15

a 29ml/min/1,73m^2) o estadi 5 ($\text{eGFR} < 15\text{ml/min/1,73m}^2$), en el moment d'administració del GBCA.

- Diagnòstic de NSF a partir de l'anamnesi i l'examen físic, i corroborat mitjançant la realització d'una biòpsia, en els últims 5 anys en el moment d'obtenció de la mostra.
- Presència en el moment de l'exposició a la MRI amb GBCA, d'una o més de les següents condicions pro-inflamatòries: traumatismes i lesions importants; trombosi venosa; presència d'un tumor; infeccions i/o estats inflamatoris; insuficiència hepàtica; trasplantament d'òrgans i/o procediments d'intervenció o cirurgia recent; malaltia metabòlica com hipercalcèmia, nivells elevats de sèrum i ferritina i també administració de beta-bloquejadors; diàlisi de baixa qualitat (hemodiàlisi peritoneal o hemofiltraació veno-venosa, o bé retard de més de 3 dies entre l'administració de GBCA i la sessió de diàlisi).
- Presència d'un o més símptomes i signes clínics com la fibrosi de la dermis d'extremitats i/o tronc, dolor o malestar generalitzat, reaccions al·lèrgies o altres esdeveniments adversos, i implicació del sistema respiratori (dispnea o dificultat respiratòria, insuficiència respiratòria, augment de la freqüència respiratòria, debilitat i fatiga de la musculatura respiratòria, sobreús de la musculatura accessòria, incapacitat per a realitzar inspiracions profundes).
- Persones, indiferentment del gènere, amb edats d'entre 18 i 80 anys (ambdós inclosos) en el moment d'aparició de la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, degut a un major risc i una major prevalença de la malaltia en aquest rang d'edat.
- Persones que viuen a Catalunya, i que tenen com a referència de tractament de la malaltia NSF els hospitals del territori.

Criteris d'exclusió:

- Persones amb NSF menors de 18 anys i majors de 80 anys en el moment d'aparició de la malaltia, en tractar-se de pacients pediàtrics (menors de 18 anys) i a la menor incidència de la NSF en pacients octogenaris.
- Persones amb cardiopaties com insuficiència renal, arrítmies, insuficiència cardíaca, aterosclerosi i risc d'accident cerebrovascular o ictus, i/o bé malalties metabòliques descontrolades com dislipèmies, glicèmies, hipertensió arterial i diabetis mellitus.
- Persones amb diagnòstic de patologia del sistema respiratori, ja sigui de tipus obstructiva o no obstructiva-restrictiva, com la Malaltia Pulmonar Obstructiva (en anglès, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* o COPD) Crònica, la Fibrosi Quística, l'Asma, la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica, Pneumotòrax, Pneumònia, etc.

- Lesions traumàtiques importants i/o amputacions que dificulten i/o impedeixen les activitats de la vida diària, així com també els desplaçament i l'accés a l'espai de rehabilitació.
- Alteracions, dificultats i/o trastorns en les funcions mentals globals i específiques (capacitats de consciència, orientació, intel·lecte, personalitat, atenció i memòria, emocional, raonament, llenguatge, etc.) que impedeixin la comprensió i la participació activa en l'estudi.
- Persones amb algun trastorn i/o patologia que altera la percepció de l'esforç i/o de la fatiga, com la Fibromiàlgia, síndromes de la fatiga crònica, etc.

Així doncs, a partir de la població accessible i els criteris de selecció s'obté la població elegible. A partir d'aquí es realitza el càlcul de la mida ideal de la mostra, utilitzant la fórmula específica per a poblacions finites:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Figura 1. Fórmula de càlcul de la mida de la mostra en poblacions finites.

En aquesta forma, la informació és la següent:

- N = número total de població [567 persones]
- Z_a^2 = nivell de confiança [en aquest cas, 1,96 ja que l'IC és del 95%]
- p = proporció esperada [en aquest cas 5%, és a dir, 0,05]
- q = 1-p [en aquest cas, 1-0,05 = 0,95]
- d = precisió [en aquest cas 5%, és a dir, 0,05]

D'aquesta manera, obtenim que la mida mostral necessària ha de ser de 65 persones (n), però s'ha de contemplar la possibilitat de que es produeixi rebuig a col·laborar o pèrdues en el reclutament, així com abandonaments per diferents causes.

- n = número de subjectes de la mostra de l'estudi [65]
- R = proporció de pèrdues estimades [20% o 0,20]
- N = número de subjectes sense pèrdues

Ajustament de la "n" a les possibles pèrdues: n-R = N. Per tant, la mida mostral estimant-ne una proporció de pèrdues d'un 20% seria de 52 subjectes (N).

Una vegada es coneix la mida mostral necessària per portar a terme l'estudi, s'utilitza la tècnica de mostreig per conglomerat, en la qual es divideix la població en conglomerats o agrupacions naturals. En el present estudi, la mostra es divideix en funció del criteri geogràfic i concretament en funció de les diferents regions sanitàries en les quals es divideix el país⁴. Una vegada definits i fixats el número de conglomerats que constitueixen la mostra, mitjançant la tècnica de mostreig aleatori simple es pren una sub-mostra de cadascun dels conglomerats, per tal d'aconseguir que la mostra final sigui representativa i equilibrada de tots els sectors de la població, i per tant, es facilita la generalització dels resultats de la mostra en la població diana.

El mostreig per conglomerat és útil en poblacions molt disperses i mides mostrals grans, i per a realitzar-lo no és necessari conèixer la mida mostral amb anterioritat però sí les agrupacions o conglomerats. Respecte al mostreig aleatori simple, és el mètode probabilístic més senzill, i consisteix en seleccionar a l'atzar un número de persones de la població, en aquest cas de cada conglomerat establert, de forma que s'aconsegueix que la mida mostral sigui representativa, ja que tota la població té una probabilitat específica de ser seleccionada i aquesta és coneguda per endavant. Tot i això, existeix la possibilitat de que grups minoritaris no estiguin representats en la mostra, i és necessari un llistat previ de la població per a poder portar a terme el mostreig aleatori simple, i això pot comportar un augment de despesa econòmica i temporal.

En definitiva, es combinen dos tipus de disseny de mostreig probabilístic amb la finalitat d'evitar reduir al màxim el biaix de mostreig, que és la representació excessiva i/o deficient d'un sector de la població en la mostra, i això de retruc facilita la possibilitat de repetir l'estudi i comparar-lo.

7.3 VARIABLES D'ESTUDI

Les variables d'estudi ens han de servir per comprovar l'efectivitat d'un protocol de tractament respecte de l'altre, de forma que es puguin comparar els resultats entre ambdós grups. Amb aquesta finalitat les variables d'estudi es classifiquen en funció de si són independents o dependents, i del tipus de metodologia, qualitativa o quantitativa. (49)

⁴ En l'apartat 7.4 Recollida de dades i tractament de la informació, s'exposen les diferents regions sanitàries en les quals s'organitza Catalunya.

Segons tipus de variable	Variable d'estudi	Instrument de mesura
Independent	Intensitat de la càrrega d'entrenament	<i>Powerbreathe</i>
	Edat	Full de dades personals ⁵
	Pes	
	Sexe	
	Alçada	
Dependent	Força de la musculatura respiratòria	Aparell de mesura de les pressions respiratòries màximes
	Funció pulmonar	Espirometria forçada
	Capacitat funcional	<i>Six-Minute Walk Test</i>
	Qualitat de vida	<i>Kidney Disease Quality of Life – 36</i>
	Freqüència respiratòria	Mètode comptable manual mitjançant observació manual

Taula 4. Resum de les variables d'estudi en funció del seu tipus, i els seus instruments de mesura.

A continuació es detallen les diferents variables d'estudi així com els instruments per a mesurar aquestes variables:

- Variables d'estudi independents:

La principal variable independent de l'estudi és la intensitat de la càrrega d'entrenament, establerta com a percentatge respecte del valor absolut de la força de la musculatura respiratòria, prèviament a l'inici del tractament. És una variable quantitativa continua.

Altres variables independents en l'estudi són: el sexe dels participants (variable qualitativa), l'edat, el pes i l'alçada (variables quantitatives continues).

- Variables d'estudi dependents:

Les variables dependents s'avaluen en els diferents moments de recollida de dades, establerts en l'apartat 7.4 *Recollida de dades i tractament de la informació*, tant prèviament, com durant i després de la intervenció. Així mateix, els protocols de les diferents proves i test que es

⁵Es mostra en l'apartat 14.3 *Full de recollida de dades personals*

realitzen per avaluar les variables dependents, es poden trobar en l'apartat d'annexos 14.4 *Instruments de mesura, qüestionaris i protocols de les proves d'avaluació.*

Força de la musculatura respiratòria

La principal variable dependent és la força de la musculatura respiratòria (variable quantitativa continua), és a dir, la capacitat d'aquests músculs de contraure's rítmicament, vencent les càrregues resistives o de retracció elàstiques, per a generar l'expansió de la caixa toràcica i donar com a resultat les diferències de pressions pulmonars necessàries per a la ventilació de l'individu. La respiració es considera com un fenomen bifàsic, format per la inspiració o part activa, i l'expiració, generalment passiva, de forma que normalment es considera més important la funció dels músculs inspiratoris, la contracció dels quals és imprescindible per aconseguir l'entrada d'aire als pulmons. (50)

Referent a la musculatura inspiratòria, el principal múscul és el diafragma, que té forma de cúpula i s'ubica entre la caixa toràcica i la cavitat abdominal (43,50). A més, hi ha altres músculs que actuen en la inspiració, com els intercostals externs i altres músculs secundaris com els escalens, el dorsal ample, l'esternocleidomastoideu, i els músculs pectorals, que tenen un paper més important en patologies pulmonars (50), com és el cas de la NSF. Per contra, la mateixa relaxació dels músculs inspiratoris comporta l'inici de l'expiració, que de forma general és passiva, però que en algunes patologies amb disminució de la força de la musculatura inspiratòria, pot comportar la contracció de la musculatura espiratòria (oblics extern i intern, transvers i recte de l'abdomen i intercostals interns) (43,50).

L'avaluació de la força de la musculatura respiratòria es realitza mitjançant la mesura de les pressions respiratòries màximes (*Maximal respiratory pressures* o MRP), és a dir, les pressions inspiratòria i espiratòria màximes (MIP i MEP), i consisteix en què el pacient ha de generar la màxima pressió inspiratòria, a partir del volum residual (és a dir, després d'una expiració suau però completa), així com la màxima pressió espiratòria, a partir de la capacitat pulmonar total (posteriorment a una inhalació profunda i completa), contra una via o un equip oclòs i que per tant, ofereix una resistència al pas de l'aire (43).

Segons Dipp et al. (39), la pressió màxima inspiratòria és un predictor independent de la capacitat funcional, de forma que la debilitat de la musculatura inspiratòria augmenta en 5,7 vegades la probabilitat de tenir una menor capacitat funcional (<16 ml/ kg/ min).

Per a realitzar la mesura de les MRP és necessari un equip que consti d'un transductor de pressió de tipus piezo-elèctric, amb una precisió de 0,049kPa (0,5cmH₂O) i en un rang de pressió de ± 19.6 kPa (± 200 cmH₂O). A més, ha de tenir una petita fuga d'aproximadament 2mm de diàmetre intern i de 20-30mm de longitud, per evitar el tancament de la glotis durant la MIP i per a reduir l'ús dels músculs buccals durant la MEP. A banda, l'equip ha de constar d'un sistema de registre per a recollir les dades de pressió i mostrar-los en format gràfic analògic o digitalitzat durant una mesura d'un mínim d'1 segon. Així mateix, s'ha d'utilitzar embocadures de tipus busseig, que són les d'ús més comú, degut a la major comoditat per als pacients i a la millor coordinació per a la realització de les maniobres, i que s'han de connectar amb l'equip de mesura mitjançant filtres. Per últim, és opcional utilitzar una pinça nasal. (43)



Figura 2. Equip de mesura de les MRP (43).

Respecte a l'entrenament de la força de la musculatura respiratòria, s'utilitza el dispositiu *Powerbreathe*®, comú per a pacients respiratoris i cardíopates, i que presenta una resistència a la inspiració, regulable mitjançant el comandament d'ajustament, i que consta de 9 nivells, des d'una resistència de 10cmH₂O fins a una càrrega de 90cmH₂O. És un aparell que consta de diverses peces, i entre elles de l'embocadura, la unitat, la càmera inferior o el comandament d'ajustament. (46)

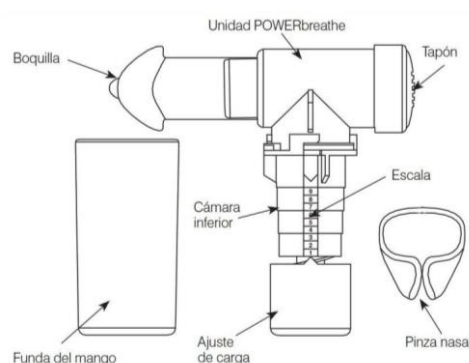


Figura 3. Peces que conformen el dispositiu Powerbreathe® (46).

A banda de la força de la musculatura respiratòria, s'avaluen diferents variables dependents, secundàries a la variable dependent principal, aquestes són:

Funció pulmonar

La funció pulmonar és una variable dependent quantitativa continua. La funció pulmonar s'avalua amb una espirometria forçada, és a dir, el procediment mitjançant el qual el pacient realitza una espiració màxima forçada en el menor temps possible després d'una inspiració màxima. És la tècnica més útil i més utilitzada, ja que a més del càlcul de volums estàtics, aporta informació sobre la seva relació amb el temps, és a dir, els fluxos respiratoris. En aquest sentit, permet un diagnòstic específic de la patologia respiratòria. (51,52)

És diferent de l'espiració simple, ja que és eminentment activa i depèn de la força produïda per la paret toràcica. La inspiració forçada és produïda activament pel diafragma i els músculs intercostals inspiratoris, i posteriorment es produeix un equilibri entre la pressió alveolar negativa, que porta l'aire cap a l'interior dels pulmons, i la pressió de retracció elàstica de la paret, produïda per l'elasticitat de el teixit pulmonar i la seva tendència a retornar a la forma. Durant l'espiració forçada, els músculs abdominals i intercostals espiratoris comprimeixen el tòrax, i aquest als alvèols, donant lloc a una pressió alveolar positiva que empeny aire cap a fora (51). La quantitat d'aire exhalat, i la velocitat a la qual es mou, determina els valors espiromètrics, entre els quals (51,52):

- Capacitat vital forçada (*Forced Vital Capacity* o FVC): quantitat d'aire o volum total que mobilitza el pacient en una inspiració o espiració màxima forçades. El valor normal és d'uns 3-5 litres i ha de ser major al 80% del volum teòric. S'expressa en mil·lilitres.
- Volum màxim espirat en el primer segon de l'espiració forçada (*Forced Expiratory Volume₁* o FEV₁): és la quantitat d'aire que expulsa el pacient en el primer segon de l'espiració forçada. És un flux i per això s'expressa en ml/ 1 segon, o bé en percentatge. El valor normatiu és major al 80% del valor teòric.
- Coeficient o relació FEV₁/ FVC: indica el percentatge del volum o quantitat d'aire total espirat que ho fa en el primer segon. Es sol representar en percentatge i el seu valor normal és major al 70 però menor al 85%. En els pacients amb NSF aquest valor serà superior al 80%.
- Flux espiratori màxim (*Peak Expiratory Flow* o PEF): és la quantitat màxima d'aire que pot exhalar-se per segon en una espiració forçada. És el pic màxim de flux que s'obté i

es produeix abans d'haver expulsat el 15% de la FVC. Es mesura en litres/ segon, o com a percentatge d'una taula de referència.

Per a realitzar l'espirometria és necessari un espai mínim on hi càpiguen el pacient, el tècnic o personal sanitari avesat a la realització i interpretació d'espirometries, i l'espiròmetre, una taula per a l'aparell, una cadira amb respall per al pacient, una pinça nasal per a evitar que s'escapi l'aire pel nas, una embocadura d'utilitzar i llançar semi-rígida i no deformable en mossegar-la. (51,52)

L'espirometria és una prova senzilla però requereix una tècnica precisa i ben realitzada, ja que qualsevol error en la seva execució invalida els resultats. En aquest sentit, prèviament a l'espirometria s'ha d'evitar fer exercici vigorós, fumar, no menjar abundantment, no prendre estimulants o depressors del SNC (alcohol, cafeïna, teina, etc.), i evitar broncodilatadors. Per altra banda, la normativa de la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) estableix que l'espiròmetre ha de: mesurar volums iguals o superiors a 8 litres i un flux de 0 a 14 litres/ segon, amb un volum mínim detectable de 30ml; acumular senyal durant 30 segons; mesurar el volum amb exactitud mínima de $\pm 3 \%$ o ± 50 ml.; i tenir una resistència a un flux de 12 l/s inferior a 1,5cmH₂O/l/s. (51)

Capacitat funcional

La capacitat funcional correspon a la capacitat fisiològica que permet l'execució de tasques físiques que demanden la intervenció del sistema cardiorespiratori. En aquest sentit, una disminució de la capacitat funcional comporta menys tolerància a l'esforç o exercici físic, conseqüència de la pèrdua de força muscular o atrofia, i d'una menor resistència de la musculatura perifèrica, així com d'una disminució de la capacitat de realitzar l'intercanvi de gasos. En malalties pulmonars cròniques però també en cardiopaties, i fins i tot en malalties endocrines com l'obesitat, la capacitat funcional es pot veure alterada i disminuïda. (53,54)

Així mateix i a nivell pràctic, la capacitat funcional és la facultat que té una persona per a realitzar les activitats de la vida diària (AVD) sense necessitat de supervisió, direcció o assistència, és a dir, és la capacitat d'executar tasques i desenvolupar rols socials de forma quotidiana en el seu entorn. Per tant, és necessari mantenir una bona capacitat funcional per a poder portar a terme les activitats com dutxar-se, desplaçar-se a la feina o per anar a comprar, fer les feines de casa, poder-se cuinar, mantenir la higiene personal, etc. La capacitat funcional o funcionalitat forma part del concepte d'autonomia personal, que des d'una perspectiva més global defensa que la persona té diferents dimensions (física, social, cognitiva, etc.). (54)

La prova del *Six-Minute Walk Test* és la prova més utilitzada per avaluar la capacitat funcional dels pacients amb malalties respiratòries cròniques, ja que té una relació cost-benefici molt alta degut a que és una prova simple i a que mesura la capacitat física mitjançant un esforç submàxim (53). La capacitat funcional mesurada mitjançant la distància recorreguda en la prova dels 6MWT, és una variable dependent quantitativa continua.

El 6MWT mesura la distància que camina un pacient, en una superfície plana com un passadís interior recte, de 30 metres de longitud (amb marques visuals cada 3 metres i amb cons als extrems) i durant un període de 6 minuts, ja que la majoria de les AVD es realitzen a nivells d'esforç submàxims (53,55).

Per a realitzar la prova del 6MWT són necessaris els següents instruments: un cronòmetre, un parell de cons de colors per a marcar els extrems del circuit, cadires per a que el pacient pugui descansar, plantilla de registre, pulsioxímetre, escala de Borg modificada (de l'1 al 10), i cinta adhesiva per a marcar els llocs de detenció del pacient als 6 minuts. (55)

La distància recorreguda en el test 6MWT correlaciona amb la taxa de mortalitat en patologies com la COPD (55), i en els pacients amb CKD pre-diàlisi i en aquells en hemodiàlisi la disminució de la velocitat de marxa demostrada per la distància recorreguda a peu en el 6MWT s'associa a una alta mortalitat (56). És a dir, sembla que les persones que recorren una major distància durant la prova, tenen una menor mortalitat en comparació amb aquelles que recorren una menor distància.

Qualitat de vida

La qualitat de vida (en anglès, *Quality of Life* o QoL) és un procés dinàmic i canviant de benestar, que difereix en funció del sistema de valors de les persones. En aquest sentit, l'any 1994 l'Organització Mundial de la Salut (en anglès, *World Health Organization* o WHO) va definir la qualitat de vida com la percepció individual de la pròpia posició en la vida en relació al context, és a dir, respecte al sistema cultural i de valors en que viu la persona i en funció dels seus objectius, esperances, normes i preocupacions. (57)

Des de llavors, la QoL o qualitat de vida relacionada amb la salut, és considerat un indicador de qualitat estretament relacionat amb la morbi-morbiditat, entès com la percepció del benestar per part de la persona respecte a la seva salut i nivell de funcionament en relació a les activitats de la vida diària, incloent funcions físiques, psicològiques, socials i benestar emocional (57). Hi ha diferents instruments per avaluar aquest indicador, entre d'altres: els qüestionaris de salut

SF-12 o SF-36; o bé els qüestionaris desenvolupats per la WHO, World Health Organization Quality of Life i WHO Quality of Life-BREF (57,58).

A nivell específic, el qüestionari *Kidney Disease Quality of Life Instrument Short Form Questionnaire* (KDQOL-SF) s'utilitza per avaluar la qualitat de vida en pacients amb insuficiència i malaltia renal (59). A partir del KDQOL-SF es va crear el *Kidney Disease Quality of Life – 36* (KDQOL™-36) (60), que es troba adaptat culturalment i a diversos idiomes, i que consta de dues dimensions, és a dir, una part genèrica, constituïda pel qüestionari SF-36, i una altra específica (57,61).

La dimensió genèrica o de l'SF-36 avalua vuit dimensions (funció física, rol físic, dolor, salut general, vitalitat, funció social, rol emocional i salut mental), i reflecteix la morbiditat física i psicològica o mental que produeix la malaltia, i l'adaptació del pacient a aquesta. Mentre que la dimensió específica avalua la simptomatologia, la repercussió en la vida diària, l'estrès que produeix la malaltia renal, la condició laboral, la funció sexual, etc. En ambdues dimensions la puntuació oscil·la de 0 a 100, de manera que una major puntuació correspon a una millor qualitat de vida. A banda, també es formula una pregunta sobre la valoració subjectiva global del pacient sobre la seva salut, utilitzat una escala visual numèrica de l'1 al 10, en què 1 és “la pitjor salut possible” i 10 “la millor salut possible”. A banda, hi ha la persona pot expressar lliurement preocupacions que motiva la malaltia, així com aspectes positius. (61)

La variable QoL és mesura com una variable dependent quantitativa discreta, tot i que si finalment s'estableixen categories (“excel·lent”, “bona”, “regular”, etc. es podria considerar una variable qualitativa ordinal).

Freqüència respiratòria

La freqüència respiratòria en repòs s'avalua prèviament a l'inici del test 6MWT, i la FR en esforç s'avalua immediatament després d'haver acabat la prova, i als 2 minuts i 5 minuts des de la seva finalització. (55)

Així doncs, la FR es mesura mitjançant observació visual i comptabilitzant les respiracions per un lapse de temps de 6 segons cronometrats, i el resultat es multiplica per 10, de forma que s'expressa en respiracions per minut (62). En aquest sentit, la FR és la darrera variable dependent i és de tipus quantitativa discreta.

7.4 RECOLLIDA DE DADES I TRACTAMENT DE LA INFORMACIÓ

En primer terme, degut a l'etiologia i a la clínica de la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, els investigadors principal i secundari (I-P i I-S) contacten amb els hospitals que tenen unitats d'oncologia radioteràpica, medicina interna, nefrologia i pneumologia, de les diferents regions sanitàries de Catalunya.

El Servei Català de la Salut (CatSalut) divideix Catalunya en 7 regions sanitàries (63):

Regions sanitàries	Població
Alt Pirineu i Aran	67.277
Lleida	362.850
Camp de Tarragona	607.999
Terres de l'Ebre	176.817
Girona	861.753
Catalunya Central	526.959
Barcelona	5.050.190
<i>Àmbit Territorial Barcelona Ciutat</i>	1.693.449
<i>Àmbit Territorial Metropolità Nord</i>	1.986.032
<i>Àmbit Territorial Metropolità Sud</i>	1.370.709
Total Catalunya	7.653.845

Taula 5. Divisió territorial de Catalunya en regions sanitàries.



Figura 4. Regions sanitàries de Catalunya (63).

A més, els hospitals de Catalunya, agrupats en la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública de Catalunya (XHUP), es distribueixen en el territori seguint els esquemes de distribució de la població, i es classifiquen segons les característiques de la cartera de serveis i especialitats que ofereixen (64):

- Hospitals de nivell A o bàsics (Hospital General): estan preparats per atendre pràcticament la totalitat de casos que se'ls presenten (4/5 parts de la demanda hospitalària de referència), i en cas de situacions crítiques deriven les persones als Hospitals de nivell B i C.
- Hospitals de nivell B (Hospital de Referència): compten amb més recursos assistencials, i serveixen a cada àrea de població de 400.000 habitants.
- Hospitals de nivell C (Hospital d'Alta Tecnologia): són els principals hospitals de Catalunya, amb serveis i equipaments d'alta tecnologia. Són hospitals generals amb especialitats i equipaments, i hi ha un hospital de nivell C per a cada 1,5 milions d'habitants.

Així doncs, els hospitals de nivell B i C compten amb les unitats d'especialitats mèdiques comentades, i alguns hospitals de nivell A, com l'Hospital de la Cerdanya i l'Hospital de Figueres, també. (64)

En definitiva, per a portar a terme l'estudi es contacta amb els professionals sanitaris de les especialitats comentades, per a que facilitin un llistat de pacients que compleixin els criteris de selecció per a participar en l'estudi. En aquest sentit, es contacte amb un mínim d'un hospital per a cada regió sanitària, i es compta amb un major nombre de centres hospitalaris en el cas de les regions sanitàries amb major població (65):

Regió sanitària	Hospitals	Nivell
Regió Sanitària Alt Pirineu i Aran	Hospital de Cerdanya	Nivell A
Regió Sanitària de Lleida	Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Nivell B
Regió Sanitària del Camp de Tarragona:	Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona)	Nivell B
	Hospital Universitari Sant Joan (Reus)	Nivell B
Regió Sanitària de les Terres de l'Ebre	Hospital Verge de la Cinta (Tortosa)	Nivell B

Regió Sanitària de Girona	Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona)	Nivell B
	Hospital de Figueres	Nivell A
Regió Sanitària de la Catalunya Central	Hospital General de Manresa	Nivell B
	Hospital General de Vic	Nivell B
Regió Sanitària de Barcelona	Hospital General Vall d'Hebron (Barcelona)	Nivell C
	Hospital Universitari de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat)	Nivell C
	Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)	Nivell B
	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)	Nivell B
	Hospital del Mar (Barcelona)	Nivell B
	Hospital Residència Sant Camil (Sant Pere de Ribes)	Nivell B

Taula 6. Hospitals de reclutament de la mostra d'estudi, per regions sanitàries i classificació del nivell dels centres.

Una vegada obtingudes les dades personals dels candidats a l'assaig, l'I-P i l'I-S contacten de manera telefònica amb aquestes persones i els explica la possibilitat de participar en l'estudi. Si els pacients estan interessats en participar en l'estudi, aquests mateixos professionals investigadors els citen de forma presencial i individual en els mateixos hospitals de contacte, on se'ls exposen més aspectes de l'estudi i se'ls fa entrega d'un full d'informació sobre les característiques de l'assaig, i a més, també se'ls lliura el consentiment informat⁶ d'acord amb la Ley 41/2002⁷.

Els pacients manifesten el seu desig lliure i voluntari de participar en l'estudi mitjançant el retorn del consentiment informat, i cadascun d'aquest documents es guarda en un sobre que s'arxiven en una mateixa carpeta. En aquesta carpeta només hi té accés l'I-P i l'I-S en compliment del deure de confidencialitat establert en la Ley Orgánica 3/2018⁸.

Malgrat que la recollida de dades es realitza en els 15 hospitals exposats amb anterioritat, els centres sanitaris on es porta a terme l'assaig clínic són un total de 5:

⁶ Els documents es mostren respectivament en els apartats 14.1 Full d'informació sobre l'assaig i 14.2 Consentiment informat.

⁷ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

⁸ Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

- Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida: per als pacients de les regions sanitàries de l'Alt Pirineu i l'Aran, i de Lleida.
- Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona: per als pacients de les regions sanitàries de les Terres de l'Ebre i del Camp de Tarragona.
- Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona: per als pacients de la regió sanitària de Girona.
- Hospital Universitari General de la Vall d'Hebron: per als pacients de l'àmbit metropolità nord i de la ciutat de Barcelona (regió sanitària de Barcelona).
- Hospital Universitari de Bellvitge: per als pacients de la regió sanitària de la Catalunya Central, i també per als pacients de l'àmbit metropolità sud de la regió sanitària de Barcelona.

És a dir, el pla d'intervenció es realitza en aquests cinc centres hospitalaris amb la finalitat de concentrar els pacients en els mateixos centres, i per tant, evitar possibles biaixos i reduir el personal necessari per a portar a terme l'assaig. Per altra banda i al mateix temps, això pot suposar una limitació per a alguns pacients, per haver-se de desplaçar llargues distàncies.

Tant durant el procés de reclutament de la mostra de subjectes, com durant el tractament, es té en compte el criteri geogràfic i per tant, els conglomerats establerts, de forma que en aquelles regions més habitades hi ha més centres sanitaris de reclutament, i també més hospitals de tractament, així com més participants en l'estudi. En aquest sentit, les 5 sub-mostres s'estableixen determinant la població de la regió respecte al total de Catalunya, i utilitzant aquest valor relatiu també en la mostra d'estudi:

- L'Hospital Vall d'Hebron té assignat el 49% del total de població de Catalunya, i per tant, aporta la meitat dels participants en l'estudi, és a dir, 30 persones.
- L'Hospital de Bellvitge, té assignat el 25% del total de la població catalana, i per tant, aquest centre compta amb una sub-mostra de 16 pacients.
- L'Hospital Doctor Josep Trueta, té assignat el 12% de la població, i per tant, aporta el mateix valor relatiu de pacients en l'estudi, és a dir, 8 persones.
- L'Hospital Joan XXIII té assignat el 10% de la població, i en aquest sentit, aporta el mateix valor absolut de participants en l'estudi, és a dir, 7 pacients.
- Per últim, l'Hospital Arnau de Vilanova, suposa aproximadament el 6% de la població, de forma que els pacients d'aquesta regió també són el 6% del total de la mida mostral, és a dir, 4 pacients.

Una vegada acabat el període d'obtenció de la mostra⁹, i tal i com ja s'ha comentat en l'apartat 7.1 *Tipus d'estudi i disseny d'assaig*, el becari realitza per a cadascuna de les 5 sub-mostres, un procés d'aleatorització simple de cadascun d'aquests conglomerats. És a dir, mitjançant la utilització del programa *Microsoft Excel 2019* (versió 19.0), assigna a l'atzar els números "1" o "2" per a classificar els pacients en els grups *control* i *experimental* respectivament. D'aquesta manera, totes les sub-mostres compten amb un grup control i experimental. És a dir, s'assignen els pacients a dos grups d'estudis, i per tant en un centre sanitari pot haver-hi més pacients del grup control, mentre que en un altre més pacients del grup experimental. Una vegada es crea la base de dades dels participants de cada grup i per cada conglomerat, se'ls comunica amb un sistema d'SMS l'hospital de tractament i l'espai del centre on han d'anar, així com la franja horària de la sessió de fisioteràpia.

Per altra banda, pren especial rellevància que l'equip d'investigadors instrueixi els 2 fisioterapeutes avaluadors (F-Av) prèviament a l'inici de la intervenció. Aquests professionals estan cegats, de forma que no coneixen el tractament que han rebut els participants en l'estudi, i la seva única funció és aplicar les eines, instruments i qüestionaris d'avaluació per ambdós grups d'estudi (el protocol de l'espirometria, el 6MWT, etc.) i en tots els hospitals on es desenvolupa l'assaig. És a dir, cada F-Av analitza el 50% de les 5 sub-mostres, i per tant, té assignats pacients de tots els centres, i tant del grup control com de l'experimental, amb la finalitat d'evitar i minimitzar biaixos d'observació o informació, que en tot cas, si es donessin serien de tipus no diferencial. Els F-Av porten a terme l'avaluació dels participants en els següents moments establerts per a la recollida de les dades:

- Avaluació número 1: es realitza durant la setmana prèvia a l'inici de la intervenció, i posteriorment a l'acceptació i compliment de les condicions per a participar en l'estudi.
- Avaluació número 2: té lloc una vegada s'ha complert la meitat del tractament, és a dir, es fa entre el final de la 4a setmana i el prèviament a la primera sessió de la 5a setmana d'entrenament.
- Avaluació número 3: es realitza durant la setmana següent d'haver finalitzat la intervenció.
- Avaluació número 4: es realitza 4 setmanes després de l'avaluació número 3, és a dir, es realitza una vegada han passat 12 setmanes de l'inici de la intervenció, amb la finalitat

⁹ Consultar l'apartat 8. *Calendari previst*, on s'especifica el període d'obtenció de la mostra de l'assaig.

de valorar les mateixes variables així com possibles adaptacions cròniques que s'hagin pogut produir.

El mateix I-P i I-S, i també prèviament al començament del tractament, instrueixen als fisioterapeutes que realitzen els tractaments (F-Tr), que són els encarregats de portar a terme els protocols de tractament establerts. L'equip investigador ensenya i exposa els dos protocols de tractament però no sap quin protocol porta a terme cada F-Tr, als quals se'ls haurà assignat mitjançant una aleatorització un grup d'estudi. És a dir, per a cadascun dels centres hi ha un mínim de 2 F-Tr, i cadascun d'aquests professionals porta a terme la intervenció en un dels grups, o control o experimental. En el cas del centre Vall d'Hebron, degut a tenir assignat el 50% dels subjectes d'estudi, s'estableixen dos grups control i dos grups experimental, cadascun amb el respectiu fisioterapeuta, i per tant, en aquest centre hi ha un total de 4 F-Tr. Així, cada F-Tr té entre 2 i 8 pacients per grup, en funció de la regió i el centre sanitari del qual es tracti. En definitiva, l'equip d'aplicació dels protocols d'entrenament és d'un total de 12 F-Tr (6 per als grups control i 6 per als experimentals). Així doncs, l'equip investigador ensenya als F-Tr els protocols de l'assaig (duració, freqüència de sessions, intensitat de la càrrega, etc.) i la utilització de l'instrument d'entrenament de la musculatura inspiratòria (*Powerbreathe*®).

Mitjançant la instrucció dels F-Tr i dels F-Tr, els investigadors s'asseguren que es realitzen correctament els protocols d'entrenament en fisioteràpia respiratòria, i que la recollida de dades és homogènia per a tots els participants en l'estudi, i per tant, que els resultats dels diferents instruments, qüestionaris i proves són fiables i vàlids.

En definitiva, d'aquesta forma s'utilitza la tècnica d'emascarament de tipus triple cec, és a dir, s'aconsegueix que l'equip d'investigadors (I-P i I-S), l'estadístic i els fisioterapeutes avaluadors estiguin cegats, ja que l'aleatorització ha estat realitzada per part del becari. Així, els professionals cegats no coneixen a quin grup pertany cada pacient avaluat, de forma que s'eviten possibles influències com l'efecte placebo o les expectatives per part dels mateixos participants en l'estudi, o bé biaixos d'informació o observació per part d'aquests professionals. Respecte als fisioterapeutes de tractament i als pacients, coneixen quin protocol d'intervenció se'ls ha assignat i han de portar a terme, i quin tractament reben, respectivament. Malgrat conèixer quin protocol segueixen amb el seu grup de pacients, els F-Tr no coneixen l'existència d'un altre grup d'estudi en el mateix centre, ni tampoc saben què es el que es compara i quin és el protocol de l'altre grup, ni a quin grup pertanyen els seus pacients.

Finalment, una vegada avaluades les variables dependents després de la intervenció, les dades recollides en l'assaig clínic són introduïdes al programa informàtic *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* (Versió 26) per part del professional estadístic, que està cegat, amb la finalitat de fer-ne el tractament, l'anàlisi i la posterior extracció de resultats. Com s'ha dit, el tractament de les dades de caràcter confidencial és d'acord amb la legislació vigent, i per això, les dades obtingudes s'emmagatzemen en un disc dur amb contrasenya d'accés.

7.5 GENERALITZACIÓ I APLICABILITAT

La validesa dels resultats obtinguts depèn de la validesa interna i externa de l'estudi. Referent a la validesa interna de l'estudi, es basa en les característiques de disseny de l'assaig clínic, com la utilització de la tècnica de mostreig per conglomerats, i posteriorment la tècnica de mostreig aleatori per a cadascun dels conglomerats fins a completar les sub-mostres. A més, l'aleatorització dels subjectes participants en l'estudi i la utilització del mètode triple cec, entre d'altres, que permeten comparar l'eficàcia dels dos tipus de tractament que s'han proposat, i en conseqüència atribuir a un tractament o a altre les diferències observades en les variables d'estudi.

En el nostre cas, i donada per vàlida la hipòtesi plantejada amb l'obtenció de resultats estadísticament significatius en l'augment de la força de la musculatura inspiratòria mitjançant l'entrenament amb càrregues elevades, es podria validar externament, extrapolant els resultats i per tant, generalitzant l'aplicació d'aquest tractament, a la població d'entre 18 i 80 anys amb la malaltia de Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, al nivell de Catalunya o de tot l'estat espanyol. Així mateix, el protocol de tractament experimental també es podria utilitzar per al tractament de les persones amb malaltia renal crònica o insuficiència renal aguda, tal i com s'ha demostrat amb la recerca bibliogràfica per a formular l'assaig clínic.

El mateix protocol de tractament en fisioteràpia respiratòria amb resultats estadísticament significatius en l'augment de força de la musculatura inspiratòria, obriria el camí a fer estudis en la majoria de patologies pulmonars restrictives, és a dir, en aquelles malalties en què s'afecta la capacitat inspiratòria, impeding l'expansió completa dels pulmons i que són causades per una disminució de la distensió d'aquests òrgans (com la Fibrosi Pulmonar Idiopàtica, pneumotòrax o pneumònies, deformitats com l'escoliosi o *pectum excavatum*, o en patologies neuromusculars que afectin la musculatura respiratòria, en obesitat, etc.).

En aquestes patologies, el protocol podria tenir resultats com la millora dels símptomes respiratoris com la dispnea o els broncospasmes, i efectes positius en la insuficiència

respiratòria, la debilitat i fatiga de la musculatura respiratòria, la disminució de la freqüència respiratòria, etc., i l'optimització de paràmetres com la FVC, el FEV₁, el PEF. En definitiva, en les patologies restrictives l'augment de força de la musculatura inspiratòria podria comportar la millora de la funció pulmonar, la capacitat funcional i la qualitat de vida dels pacients.

Per contra, en el cas de concloure que la hipòtesi plantejada (H1) no sigui certa, i que per tant, els resultats no siguin estadísticament significatius, això també podria servir com a guia per a futurs assajos clínics en l'àmbit de la fisioteràpia respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, i per extensió en pacients amb insuficiència renal aguda o CKD. És a dir, una hipòtesi H0 vertadera també donaria com a resultat una major orientació sobre les característiques del tractament en aquesta població, ja sigui en relació a la duració, la freqüència de les sessions, la intensitat de l'exercici, i els tipus d'exercici.

7.6 ANÀLISI ESTADÍSTIC

Com ja s'ha comentat, les dades recollides durant l'assaig clínic s'introdueixen al programa informàtic *IBM SPSS* versió 26, amb la finalitat de fer-ne el tractament, l'anàlisi i l'extracció de resultats, per part del professional estadístic (P-E). És a dir, en primer terme es realitza l'estadística descriptiva, que posteriorment permetrà oferir la generalització dels resultats obtinguts cap a la població a través de la inferència estadística.

L'estadística descriptiva és la fase de recol·lecció dels valors obtinguts a l'atzar, mitjançant els instruments com qüestionaris, tests i proves que s'han utilitzat en l'estudi (pressions respiratòries màximes, espirometria, KDQOLTM-36, etc.), amb la finalitat posterior d'agrupar-los en taules de freqüències (relativa, absoluta, acumulada) per a obtenir característiques comunes de les diferents variables d'estudi (força de la musculatura respiratòria, capacitat funcional, qualitat de vida, etc.). Això facilita l'estudi dels diferents indicadors estadístics que resumeixen aquestes dades, com els de posició (percentils, decils i quartils), de tendència central (mitjana aritmètica, mediana i moda), de dispersió (variància, rang interquartílic, desviació típica, coeficient de variació de Pearson) o de forma (asimetria, curtosi). Les dades descriptives es representen mitjançant gràfics per a facilitar una millor comprensió i lectura, i s'utilitzen els diagrames de barres per a les variables qualitatives (sexe, etc.) i quantitatives discretes (gènere, orígens, professions, etc.), mentre que per a les variables quantitatives contínues (edat, MRP, 6MWT, etc.) s'utilitza un histograma. A més, es realitza una anàlisi univariant per a les diferents variables d'estudi, juntament amb l'anàlisi bivariant, establint la relació entre variables quantitatives (grau de relació lineal el coeficient de correlació lineal de Pearson), entre variables

qualitatives (test chi-quadrat de Pearson), la relació entre una variable quantitativa i una qualitativa (Z t-test), i la comparació d'una variable qualitativa amb 3 o més categories amb una variable quantitativa, és a dir, l'anàlisi de covariància (*Analysis of covariance* o ANOVA). (66) Una vegada realitzada l'estadística descriptiva, es porta a terme la inferència estadística mitjançant l'ús de taules de contingència, amb un interval de confiança del 95% i un error tipus I de 0,05 (5%), a més de realitzar el contrast d'hipòtesis. Les dades estadístiques obtingudes i de major significança mostraran els resultats concloents, i en aquest sentit, obtindrem que la hipòtesi nul·la (H_0) és acceptada si $p > 0,05$, en cas contrari serà rebutjada. (66)

7.7 PLA D'INTERVENCIÓ

A partir de la revisió realitzada en l'apartat 4. *Justificació*, a partir de diferents assajos clínics i a una revisió sistemàtica sobre el tractament en fisioteràpia respiratòria en pacients amb malaltia renal crònica i en tractament de diàlisi, s'exposa el pla d'intervenció del present treball. Es pren com a model de referència la intervenció que desenvolupa Dipp et al. (39), que té una duració de 5 setmanes, amb una freqüència de 6 sessions setmanals (tant supervisades com no supervisades) i amb una intensitat de la càrrega per al grup experimental que progressa del 50 al 70%, mentre que el grup control no rep cap estímul d'entrenament.

Prèviament a la intervenció, els F-Av expliquen els protocols, eines i qüestionaris d'avaluació de les diferents variables als subjectes que participen en l'estudi, ensenyant-los com es desenvolupen i les accions que se'ls requereixen, així com el tipus d'indumentària a vestir durant els moments de recollida de dades. Per altra banda, els F-Tr que porten a terme les sessions de tractament, inicialment ensenyen als pacients la tècnica correcta per a realitzar els exercicis d'inspiració resistida mitjançant l'instrument de càrrega de pressió lineal *Powerbreathe*[®], i els corregiran en cas de realitzar-la erròniament. Així mateix, també els exposen característiques com el total de sessions a realitzar, la freqüència setmanal d'aquestes, la intensitat de la càrrega que s'utilitzarà, el número de sèries i de repeticions, etc. Els F-Tr també expliquen als pacients la utilització de l'Escala de Borg¹⁰ de l'1 al 10, que avalua la sensació de fatiga, i per tant, ens serveix de referència i de *feedback* del pacient sobre l'esforç que percep durant la realització dels exercicis (67). En aquest sentit, l'Escala de Borg permet individualitzar el temps d'exercicis i el temps de descans, per exemple incrementant o reduint el temps de descans entre sèries, pre-establert en intervals de dos minuts.

¹⁰ L'Escala de Borg es presenta en els annexos, en l'apartat 14.4 *Instruments de mesura, qüestionaris i protocols de les proves d'avaluació*.

Referent al pla d'intervenció de l'assaig clínic té una duració de 8 setmanes, que d'acord amb l'estudi de Dipp et al. (39) és un període de temps suficient per donar lloc a les adaptacions fisiològiques subagudes de les capacitats pulmonar i funcional i a més, és un interval de temps inclòs dins el rang de la duració dels programes d'intervenció avaluats (37–41). En relació a les sessions de tractament, s'estableixen un total de 48 sessions de fisioteràpia per a cada participant en l'estudi, de forma el resultat és una freqüència de 6 sessions setmanals, distribuint-se les sessions cada dia de la setmana a excepció dels diumenges. Les sessions tenen una duració aproximada d'entre 20 i 30 minuts. De les 6 sessions setmanals, 3 de les quals seran sessions supervisades i es disposaran en dies alterns (dilluns, dimecres i divendres) i les altres 3 sessions seran no-supervisades i també en dies saltejats (dimarts, dijous i dissabte). Les sessions són els mateixos dies per ambdós grups d'estudi, amb l'objectiu d'evitar biaixos respecte als dies laborables i festius, i també per tal de garantir una major assistència a les sessions. Respecte a les sessions no supervisades, i per tal de fer-ne el seguiment, s'entrega als pacients el calendari de sessions, i es demana que marquin les sessions conforme les facin.

Pel que fa a la intensitat de la càrrega, aquesta es diferencia en funció dels dos grups d'estudi: en el grup control, s'estableix una intensitat fixa del 50% de la pressió màxima inspiratòria per a cada pacient, obtinguda en l'avaluació realitzada prèviament a la intervenció mitjançant l'espirometria; mentre que en el grup experimental la càrrega inicial és la mateixa que la del grup control (50% de la MIP), però la intensitat de la càrrega en l'entrenament de la força de la musculatura inspiratòria és progressiva fins al 70% de la MIP. Així doncs, la intensitat de la càrrega per setmanes i per als dos grups d'estudi és la següent:

Període d'intervenció	Intensitat de la càrrega (% de la MIP)	
	Grup control	Grup experimental
1a setmana	50	50
2a setmana	50	50
3a setmana	50	60
4a setmana	50	60
5a setmana	50	60
6a setmana	50	70
7a setmana	50	70
8a setmana	50	70

Taula 7. Temporització de la progressió de la intensitat de la càrrega per als dos grups d'estudi.

Per altra banda, ambdós grups, tant el control com l'experimental realitzen les mateixes sèries i repeticions, establint-se un total de 5 sèries amb 10 repeticions per a cada sèrie (és a dir, un volum total de 50 repeticions de l'exercici en cada sessió). La utilització d'aquest volum total, tot i que no és usual en els assajos clínics consultats, es basa en l'evidència científica que Cuadrado et al. (42) exposen, en què un major volum total s'associa amb un major increment de la força, i a partir dels resultats obtinguts en l'estudi de Dipp et al. (39), en què aconsegueix una millora del 33,5% de la MIP en cinc setmanes, amb un volum total de 50 repeticions, mitjançant 5 sèries de 10 repeticions.

L'assaig clínic es porta terme en cinc centres hospitalaris: l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona; l'Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona; l'Hospital Universitari General de la Vall d'Hebron; i l'Hospital Universitari de Bellvitge. Pel que fa al número de pacients, i sense contemplar les pèrdues de seguiment, s'estableix una mitjana de 13 participants per centre¹¹, i en cadascun dels quals hi haurà grup control i grup experimental, que realitzaran el protocol de tractament en espais separats per tal de no coincidir. És a dir, hi ha ambdós grups d'estudis en cada hospital, però l'assaig es porten a terme en espais diferenciats per a cadascun d'aquests grups, per tal d'evitar el contacte entre pacients de diferents grups.

8 CALENDARI PREVIST

La duració total prevista és de més d'1 any. La data estimada d'inici s'estableix durant la segona quinzena del mes de setembre de l'any 2020. El projecte consta de diverses fases cronològiques de forma que s'executa de forma lineal i continua:

- Fase prèvia o de preparació del projecte [2 mesos i mig]: és la primera fase, i és on es detalla la metodologia o disseny de l'estudi, així com la cronologia de l'estudi. Es cerquen els recursos humans necessaris per a portar a terme l'estudi i s'organitzen les reunions inicials entre l'investigador principal i el secundari, així com d'aquests amb la resta de personal que intervé en l'estudi (estadístic, becari, els F-Av, i els F-Tr). S'ultimen els detalls de les fases posteriors de l'estudi, i també es contacta amb els metges dels hospitals citats, amb la finalitat de facilitar l'obtenció de la mostra. A banda, es cerquen els recursos materials per a poder desenvolupar l'estudi, com els instruments

¹¹ Tal i com ja s'ha comentat, la mida de cada sub-mostra depèn de criteris demogràfics i geogràfics exposats amb anterioritat.

d'entrenament de la musculatura inspiratòria (*Powerbreathe*®), o material per a la realització del protocol del 6MWT o dels qüestionaris.

- Obtenció de la mostra [4 mesos]: en aquest període s'incorporen els subjectes d'estudi que es van estimar com a necessaris per a la mostra, a partir del contacte amb aquestes persones en els hospitals ja esmentats amb anterioritat.
- Moments de recollida de dades i intervenció [3 mesos]: és la fase de l'estudi en la qual es registren les quatre avaluacions dels participants, i per tant, els moments de recollida de dades de la mostra d'estudi. A banda, també es porta a terme el programa d'intervenció de 8 setmanes de duració, simultàniament per a tots els participants i per ambdós grups.
- Anàlisi de dades, resultats i conclusions [2 mesos i mig]: en aquest període es on es creuen i es tracten les dades de les diferents variables mitjançant el programa informàtic per part de l'estadístic, i a partir de les quals l'I-P i l'I-S n'extreuen els resultats i conclusions. Finalment, els investigadors principal i secundari redacten l'article científic.

A continuació es mostren de forma gràfica les diferents fases de l'estudi, i la seva temporització i duració, així com les activitats i recursos que tenen lloc durant aquestes etapes:

FASES	FASE PRÈVIA	OBTENCIÓ DE LA MOSTRA	RECOLLIDES DE DADES I INTERVENCIÓ				ANÀLISI DE DADES, RESULTATS I CONCLUSIONS
Temporització	Del 14 de setembre al 27 de novembre de 2020	Del 30 de novembre de 2020 al 2 d'abril de 2021	Del 5 d'abril al 2 de juliol de 2021				Del 5 de juliol al 1 ^{er} d'octubre de 2021
			5-9/4	12/4-4/6	7-11/6	28/6-2/7	
Activitats i recursos	Preparació dels recursos humans i materials	Selecció i exploració de la mostra	Avaluació n°1	Programa d'intervenció	Avaluació n°3	Avaluació n°4	Elaboració, comparativa i interpretació dels resultats. Exposició de les conclusions de l'estudi i de l'aplicabilitat. Difusió de l'article.
				Avaluació n°2			
				Programa d'intervenció			

Taula 8. Fases, temporització i activitats i recursos de l'estudi.

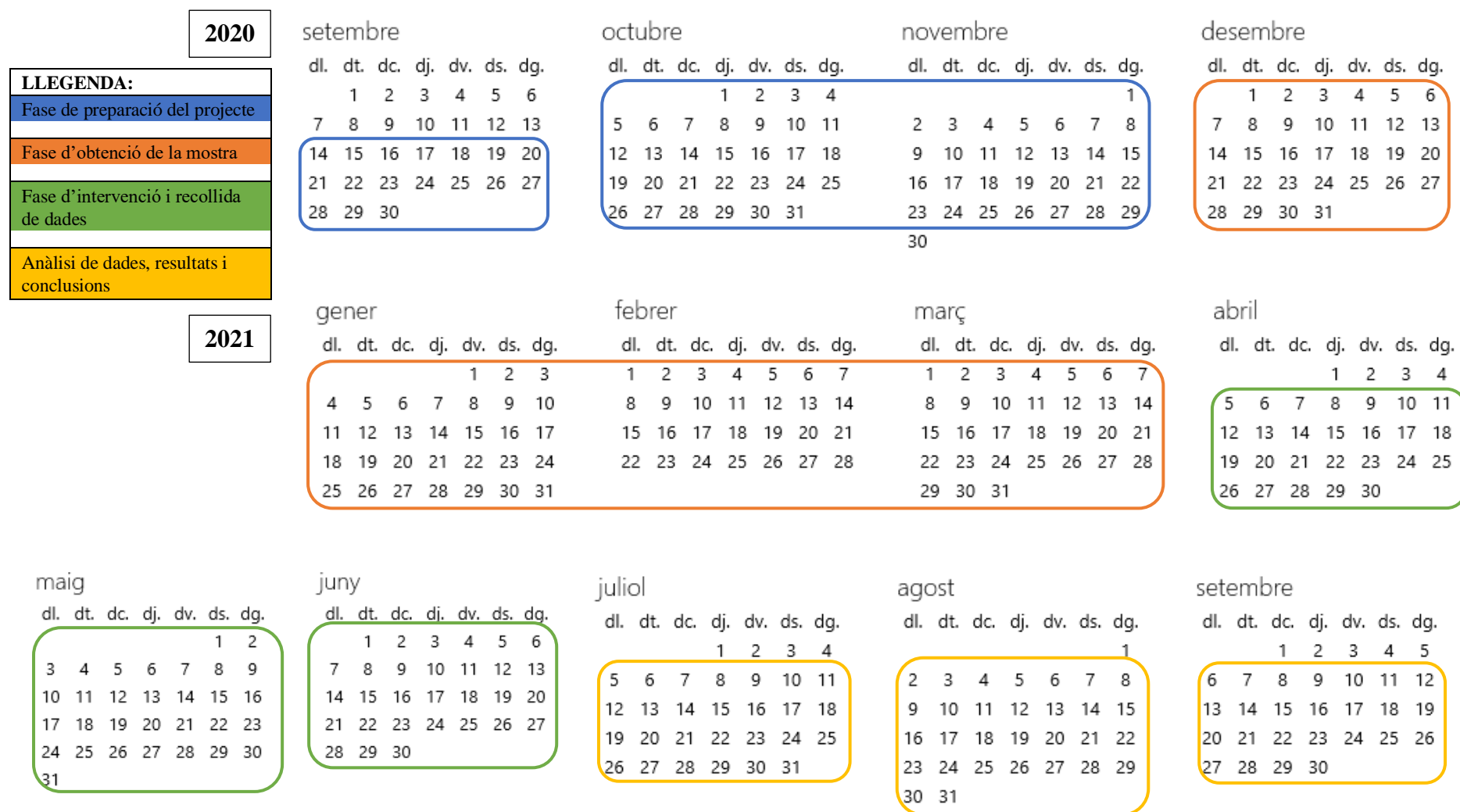


Figura 5. Periodització i duració de les diferents fases de l'estudi.

9. LIMITACIONS I POSSIBLES BIAIXOS

En primer terme, la principal limitació del present estudi ha estat la manca d'assajos clínics i de protocols de tractament en fisioteràpia respiratòria per als pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, i per aquest motiu s'han utilitzat estudis en pacients amb malaltia renal crònica (que és una de les condicions o factor de risc per a desenvolupar la NSF). Per altra banda, l'obtenció de les dades de prevalença de la malaltia també ha estat un procés difícil, i en aquest sentit, també s'ha hagut de recórrer a dades de prevalença de la CKD, concretament dels estadis 4 i 5, per a posteriorment calcular la prevalença de la NSF (25).

Amb la finalitat de maximitzar la fiabilitat dels resultats, tant els participants com els professionals (equip investigador, F-Av, estadístic, etc.) desconeixen l'assignació al grup control o experimental. Per contra, la limitació es presenta en el cas dels F-Tr, que coneixen el protocol de tractament que apliquen als seus pacients, malgrat no conèixer el protocol de l'altre de tractament de l'altre grup d'estudi, ni tampoc tenir contacte amb aquests pacients ni els seus F-Tr. De la mateixa forma, els pacients saben quin tractament reben, però no a quin grup pertanyen, ni tampoc tenen contacte amb participants de l'altre grup. Per altra banda, en comptar amb un equip de fins a 12 F-Tr, això pot suposar un biaix de tractament inter-fisioterapeuta, i amb la finalitat de reduir-lo s'ha optat per ensenyar als F-Tr, prèviament a la intervenció l'ús del material i dels protocols de tractament. Respecte als F-Av ocorre el mateix, i també se'ls ha ensenyat la utilització dels aparells, i els protocols d'aplicació de tests i qüestionaris. Per últim, els F-Tr i els F-Av han d'ensenyar als pacients com utilitzar els dispositius de tractament, i els protocols de realització dels diferents tests, proves i qüestionaris.

En tractar-se d'un assaig multicèntric, que té lloc en 5 hospitals de Catalunya, s'usen múltiples espais de diferents centres sanitaris, i això pot comportar que les característiques dels llocs on es desenvolupa l'assaig no siguin homogènies. Així doncs, amb la finalitat d'homogeneïtzar les característiques, s'utilitza el mateix material de tractament i de recollida de dades per a tots els pacients, independentment del grup d'estudi, del F-Tr i del centre sanitari, a més de concentrar els pacients de l'assaig en aquests 5 recintes hospitalaris. L'objectiu final és aconseguir el major nombre de participants en la mostra d'estudi, i per això és necessari oferir centres de tractament relativament propers a tothom.

Tal i com s'ha exposat en l'apartat *7.4 Recollida de dades i tractament de la informació*, els hospitals de les regions sanitàries amb menor població tenen grups d'estudi més reduïts, i això pot suposar la disminució de significació dels resultats per a aquestes sub-mostres, en no tenir

un mínim de subjectes. Això mateix, suposa un augment del personal col·laborador necessari per a portar a terme l'estudi, i conseqüentment, un augment de la despesa de desplaçaments, entre d'altres.

El rigorisme de l'estudi es basa en minimitzar l'error aleatori o "precisió", en aquest cas utilitzant un interval de confiança de la mostra del 95% i mitjançant el procés de mostreig per conglomerats i el posterior procés d'aleatorització simple dels participants en dos grups d'estudi. Així mateix, també s'ha de contemplar l'error sistemàtic o "validesa", conformada pels biaixos de l'estudi (validesa interna) i per la generalització a individus que estan fora de la nostra població diana (validesa externa).

Respecte a la validesa interna, els biaixos que tenen lloc en l'estudi són els següents:

- Biaixos de selecció: tal i com s'ha comentat, els biaixos de selecció es limiten utilitzant una tècnica de mostreig probabilístic, com és el mostreig per conglomerats, i a més, una segona tècnica que utilitza l'atzar per assignar els subjectes als dos grups d'estudi. Referent a les pèrdues en el seguiment, es fa una previsió d'un 20% de pèrdues de participants en l'estudi.
- Biaixos d'informació o observació: el principal és l'omissió de les persones amb NSF menors de 18 anys, malgrat també hi ha prevalença de la malaltia en aquesta edat. En aquest sentit, s'ha descartat incloure aquests pacients en tractar-se de persones menors d'edat, i per tant, sense autonomia legal, a més de ser considerats pacients pediàtrics, i per tant, en no haver-hi el desenvolupament i la maduració completa del sistema nerviós central (en anglès, *Central Nervous System* o CNS). Per altra banda, no s'han inclòs pacients de 81 anys o més, degut a una menor prevalença de la malaltia en aquesta edat, i en tractar-se de persones que en general, tenen diverses comorbiditats que poden dificultar la seva participació en l'estudi, així com limitar o alterar els resultats de l'estudi. A més, durant la intervenció, s'estableixen sessions de tractament no supervisades, a dies alterns i per a tots els grups d'estudi, de forma que es pot produir una limitació de l'efecte del tractament, en el cas en què els pacients facin els exercicis de forma errònia o directament no els realitzin. Amb l'objectiu de controlar i disminuir en la mesura del possible aquest biaix, es forma als pacients en el protocol d'utilització del dispositiu de tractament, i s'estableix un mecanisme de control de les sessions no supervisades. L'omissió dels rangs d'edat dels menors de 18 anys i majors de 80 anys, i la realització de les sessions de tractament no supervisades, són dos errors no

diferencial pel que fa als dos grups d'estudi, és a dir, es produeixen tant en el grup control com en l'experimental, de forma que es produeix una dilució de l'efecte.

- Biaixos de confusió: entre aquests, hi ha l'hàbit de pràctica regular d'activitat física per part dels participants, ja que la condició física d'una persona no és la mateixa si aquesta és sedentària o bé fa activitat física a dosis recomanades. Un altre biaix de confusió és la contaminació atmosfèrica present als entorns on fan el seu dia a dia els pacients de l'estudi, ja que no és el mateix aire (diòxid de carboni, diòxid de nitrogen, partícules en suspensió, etc.) el que respira una persona que viu en un poble petit de Girona o una persona que habita a Barcelona. El darrer biaix de confusió, és l'hàbit de fumar per part dels participants en l'estudi, ja que la capacitat de contracció i distensió pulmonar, la força de la musculatura respiratòria, i per extensió la resta de variables independents que s'avaluen en l'estudi, es veuen reduïdes en aquest tipus de pacients.

Pel que fa a la validesa externa, es veuria afectada per la validesa interna com a pre-requisit, de forma que la generalització dels resultats es podria fer en la població d'entre 18 i 80 anys amb la malaltia de Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, ja sigui a nivell de Catalunya o de tot l'estat espanyol, i en pacients amb insuficiència renal aguda o CKD. Tal i com ja s'ha comentat en l'apartat 7.5 *Generalització i aplicabilitat*, resultats estadísticament significatius en aquest estudi podrien obrir el camí a fer estudis en la majoria de patologies pulmonars restrictives. Així mateix, s'hauria de tenir presents els biaixos de confusió (pràctica d'activitat física, contaminació atmosfèrica i hàbit de fumar) ja que podrien afectar la validesa interna i de retruc, afectar-ne l'externa, i per tant, l'extrapolació dels resultats a les patologies pulmonars restrictives.

10. PROBLEMES ÈTICS

La principal finalitat d'aquest assaig clínic és oferir un tractament en fisioteràpia respiratòria per a les persones amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica, degut a que les complicacions respiratòries són la causa majoritària de mortalitat en aquest pacients, i ja que en la bibliografia consultada no s'ha trobat cap protocol específic de tractament. Així doncs, es busca utilitzar l'evidència científica i els coneixement en fisioteràpia que es té en altres patologies, per aplicar-los en el tractament de malalties minoritàries en les quals el paper de la nostra professió no està tant desenvolupat, i en certa manera aportar innovació.

Durant la fase prèvia, de preparació dels recursos humans i materials per a portar a terme l'estudi, es discuteix sobre els problemes ètics que pot presentar la redacció d'aquest. En aquest

sentit, l'assaig clínic es regeix per una sèrie de documents que tenen per finalitat respectar els drets humans i els principis bàsics i ètics sobre la investigació científica en persones. D'aquesta manera, es contemplen específicament el *Codi de Nuremberg* (68), la *Declaració de Hèlsinki* (69) i l'*Informe de Belmont* (70), que determinen aspectes de la investigació com: la validesa, la selecció equitativa dels pacients, la integritat i respecte als participants, la seguretat i relació risc-benefici, l'evitació de patiment i/o dany físic i/o mental, i principis d'autonomia, beneficència i justícia, entre d'altres.

Prenent com a referència aquests documents sobre l'ètica científica, en primer lloc l'estudi es basa en una fonamentació teòrica correcta i de qualitat. A continuació, es redacta el full d'informació sobre les característiques de l'estudi¹² i el consentiment informat¹³, mitjançant el qual els pacients accedeixen a l'estudi, i en el qual hi consta de forma explícita, comprensible i adequada la informació de l'assaig per a que els participants coneguin els possibles beneficis però també els riscos als quals s'exposen amb la seva participació. En el mateix document s'informa als participants sobre la potestat que tenen de retirar-se de l'assaig quan així ho considerin, i en cap cas es coaccionen els possibles participants per a signar el consentiment, sinó que únicament se'ls resolen els dubtes i qüestions al respecte.

Per altra banda, es compleix la regulació legal sobre l'ètica en investigació, com: la *Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*; la *Circular N°07/2004, de regulación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios* de la AEMPS; i la *Ley Orgánica 3/2008, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*. En aquest marc legislatiu s'estableix l'obtenció, tractament i emmagatzematge de dades de caràcter personal, respectant els principis de confidencialitat i privacitat, mitjançant el procés d'arxivament en una mateixa carpeta dels consentiments informats i l'emmagatzematge en un disc dur amb contrasenya d'accés de les dades obtingudes en l'estudi, informació a la qual només hi té accés l'equip d'investigadors (I-P i I-S).

Per últim, per a poder portar a terme el present estudi s'estableix que s'ha de passar l'avaluació independent per part del Comitè Ètic d'Investigació Clínica dels 5 centres sanitaris on es porta

¹² Es pot consultar el full informatiu sobre les característiques de l'assaig en l'apartat d'annexos *14.1 Full d'informació sobre l'assaig i de recollida de dades personals*.

¹³ Es pot consultar el document en l'apartat d'annexos *14.2 Consentiment informat*.

a terme l'estudi (Hospital Arnau de Vilanova, Hospital de Bellvitge, Hospital Doctor Josep Trueta, Hospital Joan XXIII i Hospital de la Vall d'Hebron).

11. ORGANITZACIÓ DE L'ESTUDI

Durant els mesos de setembre, octubre i novembre de 2020 es porta a terme la fase de preparació del projecte, mitjançant el treball col·laboratiu i conjunt entre els investigadors principal i secundari, ambdós amb coneixements en fisioteràpia respiratòria i en investigació, amb la finalitat de contrastar l'organització de l'estudi, és a dir, el disseny.

Així doncs, durant aquesta fase teòrica, s'establiran les diferent fases a seguir de forma cronològica, és a dir, es planifica i temporitza l'estudi en relació a aspectes com la cerca dels recursos necessaris, tant materials com humans (eines i proves de mesura de les variables d'estudi, professionals per a portar a terme l'assaig, etc.), així com les diferents responsabilitats del personal que participa en la seva realització (F-Av, F-Tr, estadístic, etc.). En aquesta mateixa etapa també es contacte amb els metges de les diferents especialitats i dels diferents hospitals ja esmentats (un total de 15), exposant-los les característiques de l'assaig clínic que es vol desenvolupar, i sol·licitant-los un llistat de pacients per a l'obtenció de la mostra d'estudi.

Referent a l'espai necessari per a l'assaig clínic, es realitza en l'espai disponible dels 5 centres hospitalaris de tractament ja comentats, i en espais diferents per a cadascun dels grups d'estudi, per tal d'evitar el contacte i coneixement entre pacients de diferents grups. Així mateix, també es busca evitar el contacte entre els F-Tr d'un mateix hospital, cadascun dels quals porta a terme o bé el protocol experimental o bé el control. És a dir, són necessaris un total de 12 F-Tr, que es comprometen a cooperar en l'estudi, i que estaran distribuïts de forma relativament equitativament en els 5 hospitals de tractament, però que no coincidiran ni tindran coneixement de que en el mateix centre sanitari hi ha un altre grup d'estudi del mateix assaig clínic. En funció de la sub-mostra de cada hospital, els F-Tr tenen entre 2 i 8 pacients per grup, i hi ha 2 F-Tr per a cada centre sanitari, mentre que a la Vall d'Hebron hi ha 4 Fr-Tr, degut a que hi ha el 50% dels subjectes que conformen la mostra.

Referent al material, l'equip d'investigadors aporta el dispositiu de tractament de la musculatura inspiratòria (*Powerbreathe*®) i els respectius protocols d'entrenament als F-Tr, juntament amb la formació prèvia que se'ls ha realitzat al respecte. Cada dispositiu *Powerbreathe*® és individual i unipersonal per a cada participant de l'estudi, de forma que sempre usa el mateix. Pel que fa als F-Av, se'ls facilita el material (eines, protocols i qüestionaris), inclòs material

d'oficina (fulls, bolígrafs, etc.), per a la realització de les mesures de les variable d'estudi, i també se'l forma prèviament a l'inici de la intervenció sobre els protocols d'avaluació.

La finalitat d'aportar el material així com de realitzar formació prèvia a tots els professionals que col·laboren en l'estudi, és garantir l'homogeneïtat de recursos i eines disponibles i també de protocols de treball, ja que és important per tal de garantir l'èxit del tractament, així com la fiabilitat de les avaluacions que es realitzen.

Per altra banda, es facilita un ordinador al becari, per tal de realitzar un procés d'aleatorització simple de tipus "1" o "2" mitjançant la utilització del programa *Microsoft Excel 2019* (versió 19.0), de forma que s'assignen a l'atzar els participant en l'estudi als grups control i experimental, i aquest procés es realitza per a cadascun dels 5 conglomerats. Una vegada es crea la base de dades dels participants de cada grup, se'ls comunica amb un sistema d'SMS l'hospital de tractament i l'espai del centre on han d'anar, així com la franja horària de la sessió. Les dades s'emmagatzemen en el mateix ordinador mitjançant una carpeta amb accés xifrat, a la qual només hi pot accedir el becari, és a dir, no hi té accés cap professional més. Posteriorment, el mateix ordinador es facilita al professional estadístic, per tal de que pugui realitzar el processament de la informació obtinguda durant l'assaig. Respecte a l'equip investigador, aquest treballa amb un altre ordinador.

Els participants en l'estudi, independentment del grup d'estudi, es desplacen al centre hospitalari assignat per al tractament de la malaltia, durant 3 dies a la setmana, (dilluns, dimecres i divendres) on realitzen sessions de tractament en fisioteràpia respiratòria, supervisades per un F-Tr i amb una duració aproximada d'entre 20 i 30 minuts. Per altra banda, realitzen 3 sessions no supervisades, també en dies alterns (dimarts, dijous i divendres), amb la intensitat de la càrrega i el número de sèries i repeticions que se'ls exposa que han de realitzar en funció de la planificació. Com ja s'ha dit, cada pacient té un dispositiu intransferible, que utilitza en totes les sessions de tractament, és a dir, el participant porta el *Powerbreathe®* a l'hospital per a realitzar les sessions supervisades, i se l'emporta a casa per a fer les sessions no-supervisades.

Els mateixos F-Av són qui introdueixen les dades obtingudes en els moments d'avaluació de cadascun dels participants, registrant-les en la base de dades del programa *Microsoft Excel 2019* (versió 19.0). Per altra banda, l'informàtic estadístic és l'encarregat únic de gestionar les dades obtingudes, i de realitzar-ne el tractament i l'anàlisi estadístic de qualitat.

Un cop obtinguts els resultats, els investigadors principal i secundari interpreten els resultats i n'extreuen conclusions, per a finalment redactar l'article científic sobre la informació obtinguda mitjançant l'assaig clínic. A partir d'aquí, es podria publicar l'article científic en diferents revistes d'interès, tant nacionals com internacionals: *Revista del Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya*, *Revista Fisioterapia*, *Fisioterapia y Rehabilitación*, *Journal of Physiotherapy* (*Australian Physiotherapy Association*), *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *Physical Therapy* (*American Physical Therapy Association*), etc. De retruc, això podria comportar que l'article estigués disponible en algunes bases de dades com *Medline* (acrònim de *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) o *PEDro* (acrònim de *Physiotherapy Evidence Database*).

12. PRESSUPOST

Les despeses econòmiques es desglossen a partir de la seva estimació, obtinguda mitjançant el pressupost d'altres projectes, les tarifes de diferents proveïdors de material sanitari i esportiu, i el sou per hora dels diferents professionals que participen en l'estudi.

En primer terme, respecte als recursos humans necessaris per a portar terme l'estudi, el becari cobra a partir de la beca que percep. Els fisioterapeutes, tant avaluadors com els de tractament, així com els metges i altres personals sanitaris col·laboradors en el reclutament de participants, formen part del Servei Català de Salut (CatSalut). Pel que fa al professional estadístic, cobra 23€/ hora segons l'IDESCAT (71). Per últim, l'equip investigador cobra una beca d'investigació científica, de forma que tampoc suposa cap despesa econòmica afegida.

En relació a la despesa econòmica en material, aquesta es diferencia en material d'oficina, com ara folis per als consentiments, qüestionaris i protocols d'avaluació i tractament, i material per a realitzar les anotacions, a més de la carpeta per arxivar els consentiments, el disc dur per a emmagatzemar les dades de l'estudi, i l'ordinador per realitzar-ne l'anàlisi estadístic. Per altra banda, s'estableix el material necessari de diagnòstic o de recollida de dades, és a dir, els instruments d'avaluació de les variables d'estudi en els diferents moments ja establerts, com és el cas dels aparells de mesura de les pressions respiratòries màximes i de l'espirometria, així com material per a realitzar el 6MWT. Per últim, s'estableix el material terapèutic, que en el nostre cas només és l'inspiròmetre de resistència *Powerbreathe*®. A nivell d'intervenció, els dos protocols de tractament requereixen el mateix tipus de material diagnòstic i terapèutic. Únicament suposa una despesa el material terapèutic i d'oficina, mentre que el material de

diagnòstic és mòbil i cedit per part del CatSalut (és a dir, s'utilitzen sempre els mateixos aparells de mesura de les variables per evitar la variabilitat entre dispositius).

A més, hi ha una sèrie de despeses variables a tenir en compte, com els desplaçaments del personal (F-Av i F-Tr) per a la realització de l'estudi, i per tant, s'ha de fer una previsió de despeses econòmiques pel que fa al quilometratge i desgast dels vehicles utilitzats, així com dels possibles peatges o zones d'aparcament que suposin. També s'han de contemplar dietes del personal, i entre d'altres, un fons de reserva per a possibles imprevistos.

En definitiva, tal i com consta en el pressupost, la despesa principal és la relacionada amb el material, ja que els recursos humans formen part del sistema de salut, i per tant, no suposen un cost addicional per a l'estudi. Així mateix, les instal·lacions on es porta a terme l'assaig, són cedides mitjançant un conveni amb el CatSalut, i tampoc no suposen cap despesa econòmica.

A continuació es mostra l'estimació del pressupost necessari:

PRESSUPOST TOTAL				
		Unitat/ Persona	Preu/ unitat	Total
Recursos materials				
<i>Material d'oficina¹⁴</i>				
Fulls i impressió	Fulls informatius de l'assaig clínic	100	0,10€	10€
	Consentiments informats	70	0,10€	7€
	Protocols i qüestionaris (espirometria, 6MWT, KDQOL™-36, Powerbreathe...)	15	0,10€	1,5€
	Altres: senyalització dels llocs on es porta a terme l'estudi, còpies d'altres documents, etc.	30	0,10€	3€
Bolígrafs		50	10,25€	10,25€
Ordinador		1	329€	329€
Carpeta arxivador		1	2,30€	2,30€
Disc dur		1	42,99€	42,99€
			<i>Subtotal material d'oficina</i>	<i>406,04€</i>
<i>Material de diagnòstic o de recollida de dades¹⁵</i>				
Aparell de mesura de les pressions respiratòries màximes		2	-	0€
Aparell d'espirometria forçada		2	-	0€
Material per al 6MWT:	Cronòmetre	3	-	0€
	Cons	8	-	0€
	Pulsioxímetre	5	-	0€
<i>Material terapèutic</i>				
Dispositiu Powerbreathe®		60	25 ¹⁶	1.500€
			<i>Subtotal recursos materials</i>	<i>1.906,04€</i>
Recursos humans				

¹⁴ El preu del material d'oficina s'obté de la pàgina web d'Abacus Cooperativa (75,76) i MediaMarkt (77,78).

¹⁵ Es cedeix més material del necessari per a tenir-ne recanvis davant de possibles trencaments i/o pèrdues.

¹⁶ Preu obtingut a partir de la consulta de pàgines webs de distribuïdors de material terapèutic (79).

Equip investigador	Investigador principal (I-P)	1	-	0€
	Investigador secundari (I-S)	1	-	0€
Fisioterapeuta avaluador (F-Av)		2	-	0€
Fisioterapeuta de tractament (F-Tr)		10	-	0€
Professional estadístic (P-E)		1	23€/hora	920€
Becari		1	Beca	0€
Subtotal recursos humans				920€
Despeses variables				
Desplaçaments	F-Av	4 ¹⁷	30€	120€
Dietes i altres		-	-	50€
Subtotal despeses variables				170€
TOTAL			2.996,04€	

Taula 9. Desglossament de les despeses econòmiques en diferents apartats (recursos materials, recursos humans, etc.).

¹⁷ El fisioterapeuta-avaluador realitza 4 unitats de desplaçament, d'acord als 4 moments d'avaluació i recollida de dades establert en la intervenció. Cada unitat de desplaçament contempla els recorreguts entre els 5 centres hospitalaris de tractament, amb aproximadament 500 quilòmetres per a cada unitat (obtingut a partir del càlcul a la pàgina web de la Guia Michelin (80)), i amb un consum mitjà de 6 litres per cada 100 quilòmetres.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Kartamihardja AAP, Tsushima Y. The extra miles on preventing nephrogenic systemic fibrosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(11):1911-3.
2. Lyapustina T, Goldfine C, Rhyee S, Babu KM, Griswold MK. Evaluating the Patient with Reported Gadolinium-Associated Illness. *J Med Toxicol.* 2019;15(1):36-44.
3. Shah AH, Olivero JJ. Gadolinium-Induced Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2017;13(3):3-4.
4. Weigle JP, Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis: Chronic imaging findings and review of the medical literature. *Skeletal Radiol.* 2008;37:457-64.
5. Centre de terminologia. Escleromixedema. En: *Centre de Terminologia.* 2020.
6. Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul A, Kribben A. Nephrogene systemische fibrose - Eine neue interdisziplinäre herausforderung. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2007;132:2706-2710.
7. Attari H, Cao Y, Elmholdt TR, Zhao Y. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology.* 2019;292(2):376-86.
8. MedlinePlus. Taxa de filtració glomerular. En: *MedlinePlus.* 2020.
9. Diccionari enciclopèdic de medicina. Diàlisi. En: *Enciclopèdia Catalana.* 2020.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio: actualización de la información. 2017.
11. Titulares de la Autorización de Comercialización de los Agentes de contraste con, Gadolinio. Agentes de contraste con gadolinio: recomendaciones y medidas adoptadas tras la revisión europea llevada a cabo sobre el riesgo de formación de depósitos tisulares (cerebro y otros). 2017.
12. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: Review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011;4(11):1206-16. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.08.013>
13. Koratala A, Bhatti V. Nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Case Reports.* 2017;1184-5.

14. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium – 1997 – 2006 – 2016 . Part 2. *Acta radiol.* 2016;57(6):643-8.
15. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease : A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can J Kidney Heal Dis.* 2018;5:1-17.
16. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium Deposition in Brain : Current Scientific Evidence and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci.* 2018;11(September):1-12.
17. Becker S, Witzke O, Kribben A. Nephrogene systemische Fibrose. *Medizinische Klinik.* 2009.
18. Layne KA, Wood DM, Dargan PI. Gadolinium-based contrast agents–what is the evidence for ‘gadolinium deposition disease’ and the use of chelation therapy? *Clin Toxicol.* 2019;58(3):151-60.
19. Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, Longo D, Camilla M, Espagnet R, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent-Related Toxicities. *CNS Drugs.* 2018;66:180-3.
20. Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2522-34.
21. Centre de terminologia. Angiografia. En: Centre de Terminologia. 2020.
22. Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. American C. 2018.
23. Centre de terminologia. Pruija. En: Centre de Terminologia. 2020.
24. Thomsen HS, Marckmann P. Extracellular Gd-CA: Differences in prevalence of NSF. *Eur J Radiol.* 2008;66:180-3.
25. Janus N, Launay-vacher V, Karie S, Clement O, Ledneva E, Frances C, et al. Prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal insufficiency patients: Results of the FINEST study. *Eur J Radiol.* 2010;73(2):357-9.
26. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High Prevalence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Chronic Renal Failure Patients Exposed to Gadodiamide, a Gadolinium-

- Containing Magnetic Resonance Contrast Agent. *Invest Radiol.* 2008;43(2):141-4.
27. Choyke P, Cady J, DePollar S, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* [Internet]. 1998;2:65-9. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623618>
 28. Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Early recognition and treatment. *Semin Dial.* 2008;21(2).
 29. Heiwe S, Jacobson S. Exercise training for adults with chronic kidney disease (Review). *Cochrane Databases Syst Rev.* 2011;
 30. Wyngaert K Vanden, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, Dhondt A, Tanghe A, Ginckel A Van, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR , blood pressure and VO₂ peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4 : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(9):1-19.
 31. Valero JMV, Escobar NA, Fernández- DDEA, Pérez LV, Ruiz JM, Penco JMM, et al. Fotoféresis : nueva terapia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. *An Med Interna.* 2004;20(2003):421-6.
 32. Centre de terminologia. Tiosulfat de Sodi. En: Centre de Terminologia. 2020.
 33. Centre de terminologia. Talidomida. En: Centre de Terminologia [Internet]. 2020. Disponible a: https://www.termcat.cat/ca/cercaterm/Talidomida?type=basic&thematic_area=&language=
 34. MedlinePlus. Pentoxifilina. En: MedlinePlus [Internet]. 2017. Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a685027-es.html>
 35. Cáncer IN del. Inmunoglobulina intravenosa. En: Diccionario de cáncer [Internet]. Disponible a: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/792084>
 36. Centre de terminologia. Imatinib. En: Centre de Terminologia. 2020.
 37. Medeiros AIC de, Bastos H, Rattes C, Brandão D, de Melo PÉ. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength , functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease : a systematic review. *J Physiother.* 2017;63:76-83.
 38. Sostena JR, Figueiredo e Castro LM, Santos de Oliveira F, Silva AM, Dos Reis LM,

- Assunção Quirino AP, et al. Comparison between two physiotherapy protocols for patients with chronic kidney disease on dialysis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28:1644-50.
39. Dipp T, Edler F, Schardong J, Oliveira R, Cioato L, Della R, et al. Brazilian Journal of Short period of high-intensity inspiratory muscle training improves inspiratory muscle strength in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Brazilian J Physical Ther*. 2019;
 40. Medeiros AIC de, Brandão DC, Souza RJP de, Fuzari HKB, Barros CESR, Barbosa JBN, et al. Effects of daily inspiratory muscle training on respiratory muscle strength and chest wall regional volumes in haemodialysis patients: a randomised clinical trial. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2018;41(26):3173-80. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1485181>
 41. Silva VG, Amaral C, Borba M, Meirelles D, Regina J. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):45-51.
 42. Cuadrado Sáenz G, Pablos Abella C, García Manso J. El entrenamiento de la hipertrofia muscular. *Wanceulen*; 2008. 1-235 p.
 43. Mora-Romero U de J, Gochicoa-Rangel L, Guerrero-Zúñiga S, Cid-Juárez S, Silva-Cerón M, Salas-Escamilla I, et al. Presiones inspiratoria y espiratoria máximas: Recomendaciones y procedimiento. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir*. 2014;73(4):247-53.
 44. American College of Sports Medicine. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011. p. 1334-59.
 45. TecnoMédica. Threshold PEP [Internet]. TecnoMédica. 2014 [citat 23 abril 2020]. Disponible a: <http://www.tecnomedica.es/pdf/Threshold PEP.pdf>
 46. BIOLaster. Como es el POWERbreathe [Internet]. BIOLASTER, apoyo científico y tecnológico al deporte. [citat 23 abril 2020]. Disponible a: <https://www.biolaster.com/productos/POWERbreathe/powerbreathe-medic/descripcion-powerbreathe/>
 47. Institut d'Estadística de Catalunya. Xifres de població: Població a 1 de gener (per grups d'edat) [Internet]. Generalitat de Catalunya. 2020. Disponible a:

<https://www.idescat.cat/indicadors/?id=anuals&n=10328&tema=xifpo>

48. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38(6):606-15.
49. Castro MÁ, Díaz LA. Las variables en el proceso de investigación en salud. *MedUNAB*. 2009;
50. Barreiro E, Gea J, Marín J. Músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio y entrenamiento muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):15-24.
51. Romero G, Gonzáles J, Rodríguez C, Timiraos R, Molina A, Glego I, et al. Las 4 reglas de la espirometría. *Cuad atención primaria* [Internet]. 2013;20(7):7-50. Disponible a: <https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/20-7-50-het.pdf>
52. Núñez M, Penín S, Moga S. Técnicas en AP: Espirometría forzada. *Grup MBE Galicia*. 2004;(1):1-9.
53. González-díaz SN, Partida-ortega AB, Macías-weinmann A, Arias-cruz A, Galindo-rodríguez G, Hernández-robles M, et al. Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma. *Rev Alerg México*. 2017;64(4):415-29.
54. Giraldo CI, Franco GM. Capacidad funcional y salud: orientaciones para cuidar al adulto mayor. *Av en enfermería*. 2008;(1):43-58.
55. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza T, Cartagena C, Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez-Navas M, et al. Prueba de caminata de seis minutos. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2009;25:15-24.
56. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32(9):1189-202.
57. Carrillo-algara AJ, Torres-rodríguez GA, Leal-moreno CS, Milena S. Escalas para evaluar la calidad de vida en personas con enfermedad renal crónica avanzada : Revisión integrativa. *Enfermería Nefrológica*. 2018;21(4):334-47.

58. World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of Life [Internet]. [citad 24 abril 2020]. Disponible a: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index2.html>
59. RAND and the University of Arizona. Kidney Disease Quality of Life Short Form Questionnaire (KDQOL-SF): Malaltia del Ronyó i Qualitat de Vida. 1995.
60. RAND and the University of Arizona. Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL - 36): Malaltia del Ronyó i Qualitat de vida. 2000.
61. Martín F, Reig A, Sarró F, Ferrer R, Arenas D. Evaluación de la calidad de vida en pacientes de una unidad de hemodiálisis con el cuestionario Kidney Disease Quality of Life – Short Form (KDQOL-SF). Soc Española Diálisis y Traspl. 2004;25(2):79-92.
62. Gómez C, Petrón P, Andaur M, Pérez R, Matamoros R. Medición post-ejercicio de variables fisiológicas, hematológicas y bioquímicas en equinos de salto holsteiner. Rev Científica. 2004;14(3):1-19.
63. Consell De Direcció del Servei Català de la Salut. Població de referència del Servei Català de la Salut per a l'any 2020. Dades per ABS i UP assignada [Internet]. 2020. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/registres/central-poblacio/>
64. Brosa F, Agustí E, Salvador X. Els sistemes de pagament de la sanitat pública a Catalunya, 1981-2009 [Internet]. 1a edició. Els sistemes de pagament de la sanitat pública a Catalunya, 1981-2009. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2009. 1-153 p. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/publicacions/18anys/sistemes_pagament_sanitat_publica.pdf
65. Servei Català de la Salut. Hospitals de la xarxa hospitalària d'utilització pública de Catalunya (XHUP). Departament de Salut. 2010.
66. Laporte J-R. Principios básicos de la investigación clínica. 1a edició. Barcelona: AstraZeneca; 2001. 212 p.
67. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Hum Kinet. 1998;
68. Tribunal de Núremberg. Código de nuremberg (1946). 1947 p. 1-2.

69. Manzini JL. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. Acta Bioeth [Internet]. 2000;6(2):321-34. Disponible a: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v6n2/art10.pdf>
70. Observatori de Bioètica i Dret - Universitat de Barcelona. El Informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento [Internet]. 1979. Disponible a: <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
71. Institut d'Estadística de Catalunya. Salari brut anual i guany per hora. Per sexe i tipus d'ocupació [Internet]. Anuari Estadístic de Catalunya: any 2017. 2019 [citad 6 maig 2020]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=398>
72. National Heart Foundation of Australia ONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA. Rating of perceived exertion: Borg scales [Internet]. 2014. Disponible a: https://www.heartonline.org.au/media/DRL/Rating_of_perceived_exertion_-_Borg_scale.pdf
73. Lung Fundation Australia. Modified Borg Dyspnoea [Internet]. 2018. Disponible a: https://pulmonaryrehab.com.au/~resources/02_Patient_assessment/04_modified_borg_dyspnoea_scale.pdf
74. BIOLaster. Inicio con el POWERbreathe [Internet]. BIOLASTER, apoyo científico y tecnológico al deporte. [citad 23 abril 2020]. Disponible a: <https://www.biolaster.com/productos/POWERbreathe/powerbreathe-medic/modo-empleo/>
75. Bic. Bolígraf Cristal 50 u. Negro Bic [Internet]. Abacus. [citad 12 maig 2020]. Disponible a: https://www.abacus.coop/es/boligrafo-cristal-50-u.-negro/VG_903.53+Negre.html
76. Abacus. Arxivador amb caps abacus foli rado [Internet]. Abacus. [citad 12 maig 2020]. Disponible a: <https://materialescolar.abacus.coop/ca/arxivador-amb-capsa-abacus-foli-rado.html>
77. HP. Portátil - HP 14-dk0025ns, 14" HD, AMD A4-9125, 4 GB, 256 GB SSD, AMD Radeon R3, W10 Home, Blanco [Internet]. Mediamarkt. [citad 12 maig 2020]. Disponible a: https://www.mediamarkt.es/es/product/_portatil-hp-14-dk0025ns-14-hd-amd-a4-9125-4-gb-256-gb-ssd-amd-radeon-r3-w10-home-blanco-1472468.html

78. Seagate. Disco duro 1 TB - Seagate STEF1000401 Expansion Portable, Externo, Negro [Internet]. Mediamarkt. [citat 12 maig 2020]. Disponible a: https://www.mediamarkt.es/es/product/_disco-duro-1-tb-seagate-stef1000401-expansion-portable-externo-negro-1370157.html
79. PowerBreathe. POWERBREATH: equip per a l'entrenament de la musculatura inspiratòria [Internet]. FisiMarket. [citat 12 maig 2020]. Disponible a: https://www.fisiomarket.com/4457-powerbreath-classic-salud-equipo-para-entrenamiento-de-la-musculartura-inspiratoria-.html?gclid=EAIaIQobChMIguLQgO6t6QIVQpnVCh0ORgukEakYByABEgIX8fD_BwE
80. Michelin. Vía Michelin: rutas, mapas, tráfico, reserva hoteles [Internet]. 2020 [citat 7 maig 2020]. Disponible a: <https://www.viamichelin.es/>

14. ANNEXOS

14.1 FULL D'INFORMACIÓ SOBRE L'ASSAIG

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

TÍTOL DE L'ESTUDI: "Efectivitat del tractament en Fisioteràpia respiratòria en pacients amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica: Estudi clínic aleatoritzat".

PROMOTOR DE L'ESTUDI:

- Nombre: ALBERT DEL BARRIO MOMPEL
- Servei: REHABILITACIÓ – FISIOTERÀPIA RESPIRATÒRIA
- Centre: HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA DE LLEIDA
- Telèfon: 973 24 81 00

El convidem a participar en una investigació sobre l'entrenament de força de la musculatura respiratòria per a la millora dels símptomes respiratòries i la prevenció de complicacions del sistema respiratori en persones amb Fibrosi Sistèmica Nefrogènica. L'estudi ha sigut aprovat pel Comitè Ètica d'Investigació dels diferents hospitals de tractament.

Quin és el motiu d'estudi?

Es pretén conèixer si l'entrenament de força d'intensitat progressiva comporta més beneficis per a l'aparell respiratori i els símptomes derivats de la malaltia, així com pel que fa al risc de mortalitat a causa d'aquestes afectacions, respecte de l'entrenament d'intensitat fixa.

Participació voluntària i retirada de l'estudi

La participació en l'estudi és voluntària i per tant, es pot decidir no participar-hi o canviar de decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense cap condició prèvia.

En què consisteix l'estudi?

En l'estudi es comparen dos tipus d'intervencions consistents en l'entrenament de força de la musculatura respiratòria, i avaluar quina d'aquestes és millor per reduir el risc de mortalitat, i disminuir la presència de símptomes respiratoris.

Per a participar en l'estudi ha de complir els criteris de selecció. L'estudi té una duració de 8 setmanes, i a tots els participants se'ls avaluarà en 4 moments durant l'assaig clínic, i se'ls realitzaran diferents proves com l'espirometria, tests i qüestionaris.

En què consisteix la meva participació?

Una vegada seleccionat/da la seva participació consistirà en:

Realitzar 6 sessions setmanals de tractament: dilluns, dimecres i divendres, en l'horari i hospital assignats (sessions supervisades); i dimarts, dijous i dissabte, a casa seva (sessions no supervisades).

- Les sessions consisteixen en fer les sèries i repeticions que els hagin assignat, així com fer-les amb la intensitat recomanada i atenent sempre a les consignes de realització que se li han comentat.
- Participar en 4 avaluacions: prèviament a l'inici del tractament, entre la 4^a i 5^a setmanes de la intervenció, una vegada finalitzada, i 4 setmanes des de l'última setmana d'intervenció.
- Autoritzar als investigadors a l'accés al seu historial mèdic amb la finalitat de confirmar i actualitzar la informació mèdica necessària per a l'estudi.

Quins són els possibles riscos i beneficis derivats de la meua participació en l'estudi?

La seva participació en l'estudi pot suposar-li millores respecte a les manifestacions respiratòries de la malaltia, així com una millora de la capacitat funcional. Per altra banda, és possible que no obtingui cap benefici directe per participar en l'estudi, però es preveu que la informació que se n'obtingui pugui beneficiar en un futur a altres pacients, i pugui contribuir a un millor coneixement al respecte.

L'estudi no suposa cap risc per a la seva salut, ja que s'ha demostrat amb anteriors estudis el benefici que suposa l'entrenament de la musculatura respiratòria per a millorar símptomes i manifestacions de malalties que afecten al sistema respiratori. En no tractar-se d'un estudi amb fàrmacs, no es preu cap efecte advers.

Qui té accés a les meves dades personals i com es protegeixen?

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà al que disposa la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de protecció de dades de caràcter personal. D'acord al que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades.

Les dades recollides per a l'estudi estaran identificats mitjançant un codi, al qual tindrà accés l'equip de professionals de l'estudi, però només el becari de la investigació tindrà accés a les seves dades personals. D'aquesta manera, la seva identitat no serà revelada llevat d'excepcions, en cas d'urgència mèdica o requeriment legal. Totes les dades que s'obtinguin de la seva participació en l'estudi seran emmagatzemats en un lloc segur, d'accés restringit.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringit al personal d'estudi, autoritats sanitàries (Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris), al Comitè Ètic d'Investigació Clínica i personal autoritzat pel promotor, quan ho necessitin per comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la màxima confidencialitat.

Si vostè ho autoritza, les dades clíniques trobats durant l'estudi i que siguin rellevants per a la seva salut li seran comunicades.

Destí de les dades

Les dades recollides per a l'estudi s'emmagatzemaran en un fitxer que s'enviarà a l'Agència Espanyola de Protecció de Dades que és propietat d'Albert del Barrio Mompel, de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Amb aquestes dades els investigadors fem les anàlisis estadístiques pertinents per poder extreure els resultats.

Qualitat científica i requeriments ètics de l'estudi

Aquest estudi ha estat sotmès a aprovació pel Comitè d'Investigació Ètica dels següents hospitals: Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Joan XIII (Tarragona), Hospital Dr. Josep Trueta (Girona), Hospital de Bellvitge (l'Hospitalet de Llobregat) i Hospital de la Vall d'Hebron (Barcelona), que vetllen per la qualitat científica dels projectes d'investigació que es duen a terme als diferents centres. Aquests comitès vigilen perquè la investigació que es fa amb persones sigui d'acord amb la declaració d'Hèlsinki i aplicant la normativa legal vigent sobre investigació biomèdica i assaigs clínics.

Investigadors de l'estudi

Si té algun dubte sobre algun aspecte de l'estudi o li agradaria comentar algun aspecte d'aquesta informació, si us plau no deixi de preguntar als membres de l'equip investigador: ALBERT DEL BARRIO MOMPEL (Telèfon de contacte 932 25 57 01). En cas que un cop llegida aquesta informació i aclarits els dubtes decideix participar en l'estudi, haurà de signar el seu consentiment informat.

Preguntes?

14.2 CONSENTIMENT INFORMAT

Nom i cognoms participant:

Qui l'ha informat?:

	SI	NO
Estic d'acord amb participar de forma voluntària en l'estudi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He llegit el Full d'Informació al Pacient, comprenc els riscos i els beneficis que comporta, que la meva participació és voluntària i que em puc retirar o sol·licitar que retirin les meves dades i / o mostres sempre que vulgui:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendc que la meva participació en l'estudi consisteix en: Assistir a les sessions programades i realitzar les sessions no supervisades, seguint les pautes indicades pels professionals en quant a tècnica, sèries i repeticions a realitzar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dono el meu permís perquè els investigadors contactin amb mi de nou si sóc apte per a l'estudi a través dels telèfons que també indico:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dono permís per a ser informat a posteriori sobre els resultats de les proves que em facin durant l'estudi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendc que no rebré un benefici directe per la meva participació en aquest estudi i que no rebré cap benefici econòmic en el futur en el cas en què es desenvolupi un nou tractament:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendc que la informació de l'estudi serà confidencial i que cap persona no autoritzada tindrà accés a les dades o a les mostres:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
He estat informat/da que les dades que facilito seran incloses en el fitxer denominat Dades Assaig Clínic sobre la Fibrosi Sistèmica Nefrogènica a Catalunya, amb la finalitat de gestió d'aquestes per a procedir amb la realització d'aquest estudi:		

Firma del participant:

Document Nacional d'Identitat (DNI):

Data (Dia / mes / any):

Contacte: En el cas que necessiti posar-se en contacte amb els investigadors de l'estudi pot trucar a el telèfon 932 25 57 01 per parlar amb l'Investigador Principal: Sr. Albert del Barrio Mompel

14.3 FULL DE RECOLLIDA DE DADES PERSONALS

▪ DADES PERSONALS

Nom i cognoms:		
Sexe:	Edat:	Data de naixement:
Telèfon:		Correu:
Ocupació:		Activitat física:

▪ DADES ANTROPOMÈTRIQUES

Alçada:	
Pes:	

▪ HISTORIAL MÈDIC

Data MRI amb GBCA:	
Diagnòstic de CKD:	
Antecedents mèdics:	
Estats pro-inflamatoris:	
Altres:	

▪ OBSERVACIONS

--

14.4 INSTRUMENTS DE MESURA, QÜESTIONARIS I PROTOCOLS DE LES PROVES D'AVALUACIÓ

14.4.1 ESCALA BORG

La quantificació de l'esforç percebut (en anglès, *Rate of perceived exertion*, o (RPE) és un indicador que s'utilitza àmpliament i que és fiable per supervisar i orientar la intensitat de l'exercici. L'RPE o Escala de Borg permet als subjectes valorar el seu nivell d'esforç durant les proves o l'exercici. (67,72)

Va ser desenvolupada l'any 1982 per Gunnar Borg, i l'Escala original estableix una ràtio de 6 a 20 punts, mentre que l'Escala de Borg modificada comprèn un rang de 0 a 10. A més, la versió original correlaciona la subjectivitat de la percepció d'esforç amb les freqüències cardíaques durant l'exercici (per exemple, RPE 15 aproximaria una HR de 150 bpm). (72)

Taula 10. Escala de Borg modificada (67,72,73).

0	Gens en absolut
0,5	Molt, molt lleu (només es nota)
1	Molt lleu/ Molt suau
2	Lleu/ Suau
3	Moderat
4	Una mica sever/ Una mica dur
5	Sever/ Dur
6	
7	Molt sever/ Molt dur
8	
9	Molt, molt sever (quasi màxim)
10	Màxim

14.4.2 PROCEDIMENT DE MESURA DE LES PRESSIONS RESPIRATÒRIES MÀXIMES

El procediment per a la mesura de la MIP i la MEP es realitza amb el subjecte en sedestació en una cadira amb respall, sense rodes i amb suport per als braços, amb el tòrax i coll en posició erecta, amb la pelvis i els genolls en flexió de 90° i amb els peus en contacte amb el terra. Per a mesurar la MIP, el pacient realitza una exhalació suau però completa i després inhala tant

ràpidament i fortament com pugui, amb els llavis segellant l'embocadura al voltant de la mateixa. La duració de la inspiració ha de ser d'uns 1,5 segons per a obtenir-ne la mitjana de mesura durant 1 segon, i durant la seva realització es pot estimular al pacient per a què ho faci amb totes les seves forces. Per últim, s'han d'obtenir 3 intents reproduïbles (és a dir, amb menys d'un 10% de diferència entre els dos de major volum), d'un màxim de 8 i un mínim de 5. Entre intents, el pacient descansa 60 segons. (39,43)

Respecte a la MEP, el pacient ha d'inhalar profundament i completament i després exhalar tant fort i ràpid com pugui, realitzant el mateix procediment que en la mesura de la MIP en quant a duració de l'expiració, repeticions i descans entre elles, i intents reproduïbles. (39,43)

14.4.3 PROTOCOL D'ÚS DEL DISPOSITIU POWERBREATHE, D'ENTRENAMENT DE LA FORÇA DE LA MUSCULATURA RESPIRATÒRIA

El protocol per a la realització dels exercicis és el mateix per als dos grups d'estudi, i és el següent (39,46,74):

- El pacient es troba assegut en una cadira amb respall, amb els genolls i la pelvis en flexió de 90° i amb els peus en contacte amb el terra .
- Primerament s'ajusta el nivell de l'entrenament girant el mànec de la càrrega per augmentar o disminuir el nivell de resistència, de forma que sigui l'adequada per a cada pacient.
- Durant la setmana prèvia a l'inici de la intervenció, i després de l'avaluació nº1 de les diferents variables per a cada pacient, es realitzen dues sessions inicials per a practicar la utilització del dispositiu, i amb una càrrega mínima d'intensitat 1.
- Es col·loca l'instrument *Powerbreathe*® de manera que estigui en contacte amb els llavis i que aquests cobreixin el protector exterior per aconseguir un tancament hermètic de la boca. Així doncs, no hi ha la possibilitat d'entrar l'aire a la boca si no passa a través del dispositiu. A banda, si es posa una pinça al nas, s'evita que entri aire a través de les fosses nassals i per tant, que tot l'aire que s'aconsegueix amb la inspiració sigui per via oral mitjançant el dispositiu.

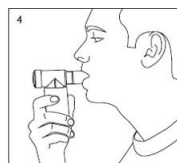


Figura 6. Col·locació de l'instrument (74).

- Es realitza una espiració completa dels pulmons, quedant només el volum residual, i a seguidament es realitza una inspiració ràpida i forta per la boca. Es pren tant d'aire com sigui possible i tant ràpid com es pugui, amb l'esquena recta i obrint la caixa toràcica.

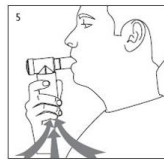


Figura 7. Fase d'inspiració resistida (74).

- Finalment es realitza una espiració lenta i passiva per la boca fins a buidar els pulmons, de forma que es relaxa la musculatura respiratòria. S'intercala un descans d'entre 4 i 6 segons entre repeticions i de 2 minuts entre sèries o bé segons la percepció de fatiga del pacient, i després es trona a repetir l'exercici.

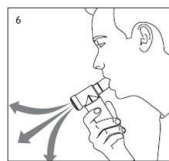


Figura 8. Fase d'espiració lenta (74).

14.4.4 PROTOCOL DE LA PROVA D'ESPIROMETRIA

El protocol per a la realització de l'espirometria és el següent (51,52):

- Pesar i mesurar el pacient: eliminar roba i calçat per a obtenir dades més exactes.
- Introduir en l'aparell les variables antropomètriques: sexe, talla, edat, pes.
- Introduir variables ambientals: temperatura, pressió atmosfèrica, humitat relativa de l'aire. Realitzar sempre les espirometries en la mateixa sala o les mateixes condicions ambientals.
- Introduir valors de referència en funció de l'edat dels diferents pacients.
- Introduir factor ètnic: utilitzant taules de referència en funció de l'origen racial.
- Adoptar la postura correcta: sedestació, esquena recta, sense creuar cames, sense roba ajustada, amb pinça nasal, i sense altres elements que puguin obstruir. La pinça nasal no és obligatòria.
- Portar a terme una inspiració màxima no forçada, amb una pausa post-inspiració de duració d'entre 1 i 2 segons, ja que si es realitza una pausa de més temps, les fibres musculars perden les seves capacitats elàstiques i no exercirien la mateixa força espiratòria.
- Col·locar l'embocadura entre els llavis, tancant-los al voltant d'ella.

- Realitzar una espiració màxima forçada, que es prolongui fins a exhalar per complet l'aire, i de forma constant durant un mínim de 6 segons. El tècnic que realitza la prova ha d'animar al pacient de forma enèrgica mentre comprova l'evolució de la corba.
- Eliminar els resultats obtinguts de manera indeguda degut a maniobra massa curtes, detenció brusca, presència de tos, etc.

La prova es conclou quan es disposa de 3 resultats vàlids, és a dir, quan les corbes siguin satisfactòries tècnicament, i 2 resultats reproduïbles en què la diferència en FEV₁ i FVC de les tres corbes és inferior al 5% o 100ml (el que sigui major). Més de 8-10 intents comporta la presència de fatiga i per tant, compromet la validesa. Així mateix, el pacient ha de reposar uns minuts entre intents.

14.4.5 PROVA DEL 6-MINUTE WALK TEST

S'avalua la màxima distància que pot recórrer una persona en 6 minut, havent-li sol·licitat que faci la major distància possible en aquest temps, mitjançant l'anotació de cada volta del circuit en el full de registre. Així mateix, en períodes d'1 minut es realitza estimulació verbal per aconseguir mantenir la velocitat d'execució. En cas de presentar-se símptomes o signes d'alarma s'ha d'aturar la prova immediatament. Prèviament a l'inici del test, s'avalua la freqüència cardíaca i la freqüència respiratòria en repòs, la saturació d'oxigen (SpO₂), i la presència de fatiga i dispnea mitjançant l'escala de Borg. Una vegada s'ha acabat la prova, es mesura d'immediat la SpO₂, la FR, i l'Escala de Borg, i als 2 i 5 minuts d'haver acabat la prova, s'avalua la FR i la SpO₂. (55)

Su salud

– y –

Bienestar

Enfermedad Del Riñón y Calidad De Vida (KDQOL™-36)

Las siguientes preguntas se refieren a lo que usted piensa sobre su salud y bienestar. Esta información permitirá saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de realizar sus actividades habituales.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

Estudio de calidad de vida para pacientes en diálisis

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

Este estudio se está realizando en colaboración con los médicos y sus pacientes. El objetivo es conocer la calidad de vida de los pacientes con enfermedad del riñón.

¿QUÉ TENDRÉ QUE HACER?

Nos gustaría que, para este estudio, llenara hoy el cuestionario sobre su salud, sobre cómo se ha sentido durante las últimas 4 semanas. Por favor, marque con una “X” la casilla bajo la respuesta elegida para cada pregunta.

¿ES CONFIDENCIAL LA INFORMACIÓN?

No le preguntamos su nombre. Sus respuestas se mezclarán con las de los demás participantes en el estudio, a la hora de dar los resultados del estudio. Cualquier información que pudiera permitir su identificación será considerada confidencial.

¿ QUÉ BENEFICIOS TENDRÉ POR EL HECHO DE PARTICIPAR?

La información que usted nos facilite nos indicará lo que piensa sobre la atención y nos ayudará a comprender mejor los efectos del tratamiento sobre la salud de los pacientes. Esta información ayudará a valorar la atención médica.

¿ES OBLIGATORIO QUE PARTICIPE?

Usted no tiene la obligación de completar el cuestionario. Además, puede dejar de contestar cualquier pregunta. Su decisión sobre si participa o no, no influirá sobre sus posibilidades a la hora de recibir atención médica.

Su salud

Este cuestionario incluye preguntas muy variadas sobre su salud y sobre su vida. Nos interesa saber cómo se siente en cada uno de estos aspectos.

1. En general, ¿diría que su salud es: [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Excelente	Muy buena	Buena	Pasable	Mala
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer en un día típico. ¿Su estado de salud actual lo limita para hacer estas actividades? Si es así, ¿cuánto? [Marque con una cruz ☒ una casilla en cada línea.]

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita en absoluto
2. <u>Actividades moderadas</u> , tales como mover una mesa, empujar una aspiradora, jugar al bowling o al golf	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares a causa de su salud física? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Sí	No
4. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Ha tenido limitaciones en cuanto al <u>tipo</u> de trabajo u otras actividades	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Sí	No
6. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
7. Ha hecho el trabajo u otras actividades <u>con menos cuidado</u> de lo usual	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha dificultado el dolor su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos)? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Nada en absoluto	Un poco	Mediana-mente	Bastante	Extremadamente
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Estas preguntas se refieren a cómo se siente usted y a cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. Por cada pregunta, por favor dé la respuesta que más se acerca a la manera como se ha sentido usted.

¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
9. Se ha sentido tranquilo y sosegado?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
10. Ha tenido mucha energía?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
11. Se ha sentido desanimado y triste?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales (como

visitar amigos, parientes, etc.)? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Su enfermedad del riñón

¿En qué medida considera cierta o falsa en su caso cada una de las siguientes afirmaciones? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Totalmente cierto	Bastante cierto	No sé	Bastante falso	Totalmente falso
13. Mi enfermedad del riñón interfiere demasiado en mi vida	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. Mi enfermedad del riñón me ocupa demasiado tiempo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Me siento frustrado al tener que ocuparme de mi enfermedad del riñón	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Me siento una carga para la familia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Durante las cuatro últimas semanas, ¿cuánto le molestó cada una de las siguientes cosas? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísimo
17. ¿Dolores musculares?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
18. ¿Dolor en el pecho?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
19. ¿Calambres?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
20. ¿Picazón en la piel?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
21. ¿Sequedad de piel?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
22. ¿Falta de aire?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
23. ¿Desmayos o mareo?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
24. ¿Falta de apetito?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
25. ¿Agotado/a, sin fuerzas?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
26. ¿Entumecimiento (hormigueo) de manos o pies?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
27. ¿Náuseas o molestias del estómago?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
28a. (Sólo para pacientes hemodiálisis) ¿Problemas con la fístula?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
28b. (Sólo para pacientes en diálisis peritoneal) ¿Problemas con el catéter?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD DEL RIÑÓN **EN SU VIDA**

Los efectos de la enfermedad del riñón molestan a algunas personas en su vida diaria, mientras que a otras no. ¿Cuánto le molesta su enfermedad del

riñón en cada una de las siguientes áreas? [Marque con una cruz ☐ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísimo
29. ¿Limitación de líquidos?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. ¿Limitaciones en la dieta?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. ¿Su capacidad para trabajar en la casa?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. ¿Su capacidad para viajar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
33. ¿Depender de médicos y de otro personal sanitario?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34. ¿Tensión nerviosa o preocupaciones causadas por su enfermedad del riñón?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. ¿Su vida sexual?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. ¿Su aspecto físico?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

¡Gracias por contestar a estas preguntas!